

Jean LAURENT  
Docteur de l'Université de Paris

# LA PHARMACIE EN FRANCE

Etude de Géographie Economique



Thèse principale pour le Doctorat-ès-Lettres  
Paris 1959







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41547110\\_0011](https://archive.org/details/IA41547110_0011)

Jean LAURENT  
Docteur de l'Université de Paris

# LA PHARMACIE EN FRANCE

Etude de Géographie Economique



Thèse principale pour le Doctorat-ès-Lettres  
Paris 1959



A Monsieur le Doyen André CHOLLEY

A Messieurs les Professeurs

Aimé PERPILLOU et André MEUNIER

Nos Maîtres vénérés

A Charles THOMAS

qui fut Préparateur de mon Père  
durant plus de trente années

et

à Serge RICQUIER  
Pharmacien

## SOMMAIRE

### PREMIÈRE PARTIE : LE MILIEU

|                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------|----|
| Chapitre 1 — Pharmacie et notion de milieu. . . . .       | 9  |
| Chapitre 2 — Les composantes de l'espace médical. . . . . | 27 |

### DEUXIÈME PARTIE : L'ANNOBLISSEMENT DE LA MATIÈRE PREMIÈRE

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| Chapitre 3 — Les plantes médicinales . . . . . | 55  |
| Chapitre 4 — Les minéraux. . . . .             | 83  |
| Chapitre 5 — La biochimie. . . . .             | 89  |
| Chapitre 6 — La synthèse organique . . . . .   | 105 |

### TROISIÈME PARTIE : L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

|                                                                 |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|
| Chapitre 7 — Mise en place. Situation présente. Avenir. . . . . | 120 |
| Chapitre 8 — Le cycle des fabrications . . . . .                | 137 |
| Chapitre 9 — Types de laboratoires. . . . .                     | 155 |
| Chapitre 10 — Répartition géographique . . . . .                | 173 |

### QUATRIÈME PARTIE : RÉPARTITION ET COMMERCE DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES

|                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| Chapitre 11 — Distribution des médicaments en France . . . . . | 195 |
| Chapitre 12 — Les positions extérieures. . . . .               | 223 |

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| BIBLIOGRAPHIE . . . . . | 239 |
|-------------------------|-----|

PREMIÈRE PARTIE

LE MILIEU

**NOTA :**

Etablies durant une période transitoire,  
les statistiques contenues dans cet  
ouvrage sont indiquées en francs 1958.

Contre-valeur :

un nouveau franc 1959 = 100 francs 1958

## CHAPITRE PREMIER

# PHARMACIE ET NOTION DE MILIEU

M. Sorre assigne, comme première tâche, à la géographie humaine, « d'étudier l'homme en tant qu'organisme vivant, soumis à des conditions déterminées d'existence, réagissant aux excitations du milieu naturel et, dans le complexe pathogène, de le voir lutter contre les énergies destructrices <sup>1</sup> ».

Ayant pour objet de mettre à la disposition de tous les moyens qui guérissent ou, tout au moins, soulagent, l'acte pharmaceutique entre donc de plein droit dans le vaste ensemble que constitue la biogéographie. Il a pour support une des industries qualifiées des plus impénétrables en ses rouages ; rien d'étonnant à cela, puisqu'en définitive tout gravite autour de l'homme, point central, et de son écologie. Au-delà des considérations économiques qui sont ici les nôtres, il importe de ne point perdre de vue cette notion fondamentale. L'être humain doit en effet pouvoir développer normalement ses activités, croître et se multiplier, vivre en un mot dans les meilleures conditions. Qu'il y ait intervention médicale ou non, que le médicament soit prescrit ou choisi par le malade lui-même, la pharmacie apparaît bien comme une discipline auxiliaire de la médecine et l'acte.

- \* s'effectue dans un milieu perturbé, circonscrit en général, celui de la santé, et qui peut instantanément se modifier ; il s'agit de rétablir un équilibre compromis lors d'une crise ou par une affection de longue durée ; en outre le produit doit être accessible à tous ;

- \* consiste à choisir, parmi un arsenal de médicaments, les mieux adaptés à l'organisme auquel ils sont administrés dans un cas donné ; ces thérapeutiques dépendent d'une recherche vieille comme le monde, mais de plus en plus poussée et accélérée depuis moins d'un siècle ;

- \* dépend de la capacité de production d'une industrie vigoureuse, qui doit s'efforcer de fabriquer aux meilleures conditions et réservée surtout à quelques grands pays industriels. Elle constitue pour la France un élément essentiel de son rayonnement scientifique, mais il n'est pas exclu de faire appel à l'importation ;

- \* est facilité par un réseau de distribution remarquablement ramifié et qui conduit du laboratoire à l'officine de la plus petite localité, au sein de laquelle le pharmacien compte parmi les personnalités.

Tout au long de ces étapes, qui engagent l'existence même des êtres humains, la pharmacie est soumise à un contrôle technique et social. C'est pourquoi nous voyons à chaque instant la géographie juridique, aux incidences nombreuses, s'insérer entre l'art médical et l'économie.

<sup>1</sup> (73).

## PRINCIPE ET CRITÈRES

La maladie frappe à n'importe quelle heure, le jour aussi bien que la nuit, accidentellement ou au rythme des saisons, en toutes circonstances et en tous lieux, sous les climats tempérés ou sous l'équateur, dans les archipels isolés ou les vastes déserts continentaux, au fond des campagnes mal desservies comme dans les grandes agglomérations cosmopolites. Elle menace à tout âge : les enfants qu'il faut élever, les adultes en pleine force, les vieillards qu'il faut soutenir. Elle n'épargne aucune classe sociale, aucun niveau de vie.

Quelle que soit sa nature, classique ou bien originale, quels que soient les symptômes, connus ou inconnus qui l'annoncent et l'accompagnent, l'affection présente au surplus un diagnostic différent selon les cas et pose toujours un problème particulier. Ici, elle terrasse en quelques instants, là, elle se déclare lentement, plus ou moins précédée d'un état dépressif, fébrifuge, période d'incubation pleine d'incertitudes. La crise elle-même évolue, monte, passe par un maximum, régresse et s'efface, non sans laisser planer une triple hypothèque : les complications, les dangereux retours, la chronicité. Enfin, transmissible ou non, la maladie peut demeurer bénigne ou causer de véritables ravages par le nombre de sujets atteints, par sa gravité, par la rapidité de sa propagation, par sa durée, restreinte à quelques heures ou confondue avec une vie entière de souffrances.

Le champ d'action est donc pratiquement illimité : un ou plusieurs produits donnés doivent permettre d'entamer la lutte et de la mener à bien, de répondre à chacun des critères précédents.

C'est, pour la pharmacie, une obligation de ne pas se laisser surprendre, de fournir à l'unité ou par quantités massives, en quelque endroit que se trouve le malade, valide ou immobilisé, le meilleur médicament, c'est-à-dire celui qui lui convient le mieux, qu'il soit prescrit par le médecin ou choisi par le client lui-même. Elle doit assurer ce service le plus rapidement possible et à un prix raisonnable, accessible à tous.

A ces impératifs coutumiers qui ont pris, par leurs composantes modernes, un aspect de plus en plus complexe, sont venues s'ajouter récemment des préoccupations touchant non plus l'homme lui-même, mais son cortège des règnes végétal, grâce à la phyto-pharmacie, et animal, par la pharmacie vétérinaire. Il ne faut les négliger, ni dans la lutte antiacridienne, ni sous le chapitre de l'alimentation, car elles influent directement sur les conditions de milieu, par conséquent sur le comportement.

## LES MALADES : UNITÉS ET UNIVERSALITÉ

### Le médicament s'administre d'abord à un seul individu

Au début, puis tout au long de la maladie, le praticien se trouve en présence de l'organisme déficient, en un ou plusieurs points, d'un être dont les réactions seront infailliblement un cas d'espèce, avec toutes les incidences psychologiques liées à un état d'âme plus fréquemment pessimiste. Pour obtenir la guérison, a priori l'optimum serait donc encore la préparation magistrale, solution d'une équation à plusieurs variables. Ceci semble d'autant plus vrai que, chez nous, le sentiment d'individualité est parfois fortement ancré dans les esprits. Pourtant la spécialité a pris le pas sur le dosage en officine alors qu'en Allemagne et même, localement, aux États-Unis, ce dernier est encore utilisé une fois sur quatre.

Si le médecin formule de moins en moins, il gagne un temps précieux, notamment lorsqu'il y a urgence ; en pratique, il peut toujours se réserver, sur l'ordonnance, la place pour une préparation, et il le fait volontiers.

Le corps médical, dans son ensemble, exige la qualité, mais aussi la diversité ; l'amélioration du diagnostic a entraîné une diversification de plus en plus poussée des médicaments et chaque docteur a habituellement ses préférences pour une centaine de spécialités, au minimum ; il est assuré de les trouver sur le marché, même en cas d'épidémie, parmi un lot de plusieurs milliers de produits. La prolifération de ceux-ci, souvent dénoncée comme un non sens économique, pose d'ailleurs une question délicate à résoudre : certains sont indiscutables, mais les autres ? simples copies ou d'une moindre valeur thérapeutique. Mais alors lesquels faut-il supprimer ?

Depuis que les fabricants se sont attaqués aux « médicaments nobles », aux compositions complexes à base de sulfamides, d'antibiotiques, c'est-à-dire de corps très élaborés, le pharmacien se trouve devant l'impossibilité matérielle de réaliser, dans des délais très courts, avec un outillage

réduit et par grandes quantités, ce que le laboratoire lui fournit dans de bien meilleures conditions de régularité et de stabilité.

Est-il besoin d'ailleurs de souligner que, pour les affections secondaires, le client ne consulte pas obligatoirement le médecin ? Il pourra donc se procurer, dans n'importe quelle officine, le remède désiré parmi une gamme variée de produits destinés au grand public et conditionnés au préalable, mais non remboursés. Il y trouvera, conseillé au besoin par le pharmacien, tout son avantage.

B. Lafay <sup>1</sup> conclut :

« la profession garde de son origine libérale, la notion aiguë que son existence est inséparable d'un service quasi-individuel, ce qui explique le grand nombre de spécialités qui aident chaque homme à recouvrer la santé ».

## Le médicament s'adresse à l'ensemble de l'humanité

Les recensements successifs nous apprennent que l'on compte sur terre les hommes par milliards, qu'il en meurt quotidiennement plusieurs centaines de mille, que la maladie en atteint plusieurs millions à la fois. La géographie nous enseigne que la population va, de par le monde, en s'accroissant à un rythme accéléré et surtout que la poussée démographique est très inégale, forte dans certains pays déjà surpeuplés, faible dans de vastes contrées encore vides, et inversement. A. Perpillou nous rappelle, avec force, que chaque jour des produits pharmaceutiques parviennent à chaque individu, à la surface du globe <sup>2</sup>, quelles que soient les conditions du moment : politiques, économiques ou sociales, quel que soit le moyen de transport utilisé.

La somme des affections particulières, jouant en plusieurs lieux à la fois sur des milieux réceptifs, dans des régions denses, pose donc un problème de production en masse et d'écoulement rapide. Si bien que la conjoncture ne peut le traiter comme toute autre étude de consommation. Est-on d'ailleurs en mesure de prévoir les perturbations, épidémies, endémies, pandémies, qui absorbent en quelques semaines les stocks d'une année ? Ne peut-on craindre de manquer de médicaments aussi bien en France qu'en Afrique tropicale ou en Asie centrale ? Nous reviendrons sur ce caractère œcuménique en nous penchant ultérieurement sur le cas de la grippe asiatique.

Affirmons toutefois, dès maintenant, l'impérieuse nécessité, pour la pharmacie, d'être parée ; pour les gouvernements, de lui faciliter le franchissement des frontières, avec au moins autant de rapidité que la maladie, laquelle ignore, toutes précautions prises, et les barrières administratives et les océans. Au-delà de l'économique, de la concurrence commerciale, il y a simplement l'humanité. Certes, lorsqu'il le faut, même en cas de conflit, des mesures sont prises à l'initiative notamment de la Croix-Rouge et de l'Organisation mondiale de la Santé, et l'établissement d'une pharmacopée internationale aplanit, du côté professionnel, bien des difficultés. Toutefois, la résolution finale du premier Congrès des Spécialités, tenu en 1900, nous indique opportunément la voie à suivre :

« il est à désirer que, dans chaque pays, les restrictions légales apportées à « l'introduction ou à la vente des spécialités, n'aient d'autre but que d'assurer à la Santé Publique les garanties auxquelles elle a droit <sup>3</sup> ».

## LOCALISATIONS

Dans la préface du remarquable ouvrage du Colonel Marot <sup>4</sup> sur la pathologie régionale de la France, M. Sorre pose ainsi la question : la répartition des maladies est-elle aléatoire ou se justifie-t-elle par la corrélation avec un ensemble de facteurs groupés sous le vocable de milieu climatique, vivant et social ? La réponse est affirmative : les maxima de fréquence de certaines affections trouvent une explication dans les traits du milieu. L'observation des

« rapports entre les facteurs personnels, liés au terrain, et externes, dans le développement des maladies <sup>4</sup> » est certainement un des sujets les plus débattus en pathologie générale. Et l'auteur de constater

— que les particularités inhérentes à la situation géographique sont essentiellement variables, dans chaque pays ;

<sup>1</sup> (207).

<sup>2</sup> (5).

<sup>3</sup> (3).

<sup>4</sup> (60).

— que les conditions demeurent complexes et mouvantes comme les populations qui les subissent : migrations, remaniements par exemple ;

— que chaque maladie transmissible, selon les thèses de Ch. Nicolle, a une triple existence : — individuelle — elle touche un organisme, parvient à son acmé, puis disparaît — épidémique — atteignant, dans une agglomération, une région ou sur un continent, 10, 100, 100.000, 1.000.000 de sujets — historique enfin, par ses révolutions, ses retours, sa fréquence.

Le pharmacien aura le plus grand intérêt à connaître un tel cadre, à suivre l'ensemble des éléments qui le composent dans le temps comme dans l'espace. Cette recommandation s'adresse aussi bien à l'officine réceptrice qu'à l'industriel répartiteur de médicaments, puisqu'elle concerne les fluctuations de la production, minimes ou importantes.

« Car, malgré leur emprise croissante, les facteurs sociaux ne parviendront jamais à effacer certaines influences décisives imposées par la nature : il y aura toujours une pathologie méditerranéenne, tropicale, de la montagne, de la plaine, de la sécheresse et de l'humidité<sup>1</sup>. »

## INDICATIONS DE LA PATHOLOGIE RÉGIONALE EN FRANCE

Exploitant avec une rare maîtrise le volumineux document que constituent, avec un recul de plusieurs décades, les statistiques de morbidité et de mortalité recueillies par la Statistique Générale de la France, puis par l'Institut National d'Hygiène, R. Marot apporte au corps médical et par conséquent au pharmacien, de précieux renseignements sur les affections : progrès ou régression, nombre de cas inférieur ou supérieur à la moyenne, pointes, état endémique, épidémies locales ou générales. Il regrette à juste titre qu'en matière de morbidité de gros progrès soient encore à faire, que presque partout les données concernant les maladies à déclaration obligatoire soient, sinon sujettes à caution, du moins sous-estimées, ne serait-ce que

« parce que le médecin n'est pas toujours appelé à intervenir lorsqu'il s'agit d'états fébrifuges légers et apériodiques<sup>1</sup>. »

Ces réserves faites, R. Marot parvient à individualiser en France cinq grandes aires, perméables à des influences diverses, réfractaires à d'autres et attache une importance particulière aux grandes agglomérations cosmopolites, ports ou carrefours, points sensibles de la transmission : Marseille, Bordeaux, Lyon et Paris par exemple. Dans chacune de ces zones seront examinées, tour à tour, des maladies graves, surtout par leurs conséquences : fièvres, contagion, fléaux sociaux, brucelloses rurales et silico-anthraxoses des mineurs, accidents dus à la montagne et aux bains de mer également.

Le *Midi méditerranéen*, terrain d'élection pour les apports morbides émanant de deux continents, est marqué par les « maladies du soleil » avec deux nuances, l'une languedocienne, l'autre provençale. Ces provinces sont particulièrement touchées par les brucelloses, le Gard accusant 500 cas sur un total de 3.000 durant les années 1950-1955, ainsi que par les fièvres boutonneuses des saisons chaudes. La dysenterie amibienne, adaptée, s'y est implantée définitivement, ajoutée aux autres parasitoses intestinales, notamment aux colibacillooses. Enfin, sur le littoral, ici une recrudescence du paludisme et de la typhoïde, là des insulations. Comme partout en France, la tuberculose recule cependant que le cancer sévit avec plus ou moins d'acuité. En Languedoc, la poussée de ce dernier est particulièrement marquée. A la croisée des chemins, Marseille, ville sur laquelle le colonel Marot porte toute son attention, non seulement parce qu'elle ajoute la syphilis à la plupart des affections précédentes, mais surtout pour y déceler les éléments des grands foyers épidémiques mondiaux.

Le *Midi océanique* et la *Bretagne* sont placés sous le signe de l'eau, alors que disparaissent, au-delà du seuil de Naurouze les « maladies de la rocaïlle ». Peu de fièvres cosmopolites, sauf à Bordeaux même ; en revanche, ces pays sont toujours marqués par la typhoïde ; la tuberculose y demeure sensible et la poliomyélite sévit. L'alcoolisme et le cancer atteignent des taux élevés, maxima pour la France, notamment en Bretagne. Cette région, originale par son climat et par sa démographie, doit encore compter, pour situer son état sanitaire, sur la présence annuelle de plus de 300.000 touristes.

<sup>1</sup> (60).

Le Centre-Est comporte une série de couloirs, définis par l'axe Marseille-Lyon-Dijon, entre deux blocs montagneux, le Massif Central à l'Ouest, l'ensemble Alpes-Jura à l'Est. Là encore plusieurs nuances, distinguant notamment la Franche-Comté.

Passage, en direction du Nord, des brucelloses introduites du Midi, ici bovines, là-bas ovines. Parasitoses empruntant les mêmes voies avec recrudescence de la fièvre typhoïde à Lyon, autre agglomération-témoin. Rougeole, scarlatine et diphtérie, dont les moyennes deviennent supérieures à celles de la Méditerranée et de l'Ouest, préfacent les régions semi-continentalles lorraines. Mais la pathologie montagnarde domine, la fréquence des accidents augmente. Stationnaires, tuberculose, cancer et alcoolisme, à quelques exceptions près, n'affectent pas trop dangereusement les plaines étroites, les plateaux, les vallées très peuplées.

Le Nord-Est se ressent des flux de l'Europe Centrale et des foyers épidémiques de l'Allemagne moyenne, tout particulièrement par une poussée de la diphtérie et de la rougeole, dont l'épicentre paraît se localiser en Meurthe-et-Moselle et dans la Meuse. Comme en Franche-Comté et en Champagne, la typhoïde s'estompe, ainsi que la tuberculose. Un point noir : le cancer alsacien.

Par Bassin Parisien, il faut comprendre, selon R. Marot, non seulement l'entité géographique, mais encore un vaste territoire couvrant près du tiers de la France, puisqu'englobant la Bourgogne, le Nord et une partie de l'Ouest. Dans ce vaste compartiment, largement ouvert, il est possible de distinguer :

- une série de foyers : tuberculose et cancer dans le Nord et en Normandie, silicose des houillères ; des pointes : poliomyélite en Bourgogne, dans l'Indre et dans la Sarthe ; plusieurs états endémiques ;

- des zones épargnées à l'une ou l'autre des maladies, ainsi que les confins du Massif Central, par le cancer et la tuberculose ;

- au centre, les six millions d'âmes de l'agglomération parisienne, dont la pathologie particulière mérite une mention spéciale : cosmopolitisme certes, afflux de populations diverses originaires de l'une ou l'autre de nos régions, brassage, circulation intense aussi bien des autochtones que des étrangers ; perméabilité aux maladies mais, en revanche, anticorps dans l'organisme ; influence des structures sociales, de l'habitat et du niveau de vie ; par exemple recrudescence du cancer dans tous les quartiers surpeuplés des 18<sup>e</sup>, 19<sup>e</sup> et 20<sup>e</sup> arrondissements, de la tuberculose dans la moitié Est de la capitale, mêmes observations dans les communes périurbaines de la banlieue laborieuse.

A ces localisations dans l'espace géographique, R. Marot ajoute, à l'occasion, quelques traits portant l'accent sur les maladies professionnelles. Nous ne saurions passer ici sous silence d'autres affections, qui pour n'être que bénignes, n'en influent pas moins sur les conditions de travail, sur le comportement de millions d'individus se cotoyant journellement : les hypnoses et l'hypertension propres aux grandes villes et à leur perpétuelle agitation. Elles orientent effectivement tout un secteur de l'industrie pharmaceutique.

Pour terminer ce tour d'horizon que dire encore des rythmes saisonniers qui interfèrent selon les lieux, selon les micro-climats et selon les maladies. Supposons par exemple que, durant les chaleurs, on enregistre 1.000 cas relevant du poumon ; qu'un été froid et humide survienne et c'est par dizaines, sinon par centaines de mille qu'il faudra les compter. Les accidents de la nutrition pourront jouer dans les mêmes circonstances, mais en inversant les proportions.

Le triple contact des influences méditerranéennes, océaniques et continentalles, les incidentes sociales ou saisonnières ne font en définitive que confirmer le caractère très nuancé du milieu pathologique français.

## EXTRAPOLATION

Que des maladies qualifiées justement de fléaux, comme la lèpre, le choléra ou le typhus aient disparu de nos contrées ou que nous soyons réfractaires à d'autres en dépit du cosmopolitisme inhérent au déplacement quotidien, à travers la planète, de plusieurs dizaines de milliers d'individus, nous considérons cela comme une victoire de notre civilisation, laquelle nous a fait prendre les mesures nécessaires et dispose en outre de moyens de lutte efficaces. Que le paludisme ne touche que quelques cantons localisés ou des catégories particulières d'individus, ayant contracté la fièvre sous les tropiques, rien d'anormal à cela. Il paraît intolérable même, aux yeux du grand public informé, que, chaque année,

quelques décès soient encore imputables à la variole ou même à la coqueluche. Mais nous savons aussi que, ce qui était vrai il y a un ou deux siècles en France, à Lyon, à Toulon ou à Marseille, pour ne rappeler que quelques épidémies meurtrières, l'est toujours dans d'autres pays moins favorisés par le climat, l'ensemble du milieu, le sous-développement.

\* La France, par ses colonies hier, par la Communauté Française aujourd'hui, est présente, socialement et médicalement, dans de vastes territoires situés pour la plupart dans des pays chauds, notamment sous les tropiques. Elle a la charge d'équiper sanitaire, par exemple, les Républiques et Territoires sous mandat d'Afrique Noire, peuplés de plus de trente millions de Noirs, dispersés sur près de dix millions de km<sup>2</sup>. Le problème se présente donc sous un angle très différent de celui de la Métropole. La médecine, doublée de la pharmacie, dut s'y faire par priorité préventive et, en vertu de la répartition géographique de la population, mobile. Initialement, il s'agissait de maîtriser les maladies pestilentielles : fièvre jaune, variole et peste, par des campagnes de vaccinations systématiques, puis par des pulvérisations massives d'insecticides destinées à détruire les agents vecteurs. Il fallut ensuite lutter contre les grandes endémies tropicales, « causes profondes de la stagnation démographique et du marasme économique des populations autochtones ». D'où l'insuffisance du médecin et du pharmacien à poste fixe, d'où aussi l'implantation d'Instituts Pasteur, à Dakar et à Brazzaville, fabriquant sur place. L'organisation mobile, qui comprend, pour la seule République du Togo, sept pharmaciens, dix-huit dispensaires relais et un hôpital de base, a parcouru en 1955 trente-quatre mille kilomètres, donné 5.090.000 consultations, pratiqué 98.152 vaccinations antivaricello-amariques, décelé 7.200 amibiases et 163.400 accès de paludisme. Pour l'ensemble de l'Afrique Noire, le bilan se monte à trois millions de vaccinations antivaricelliques et à quatre millions d'injections médicamenteuses par an. Mais l'indice des porteurs de virus de trypanosomes est tombé de 250 à 10 pour 1.000 individus. Cette action ne peut se relâcher un instant ; pour ne citer, à titre d'indication, que la République de la Côte d'Ivoire, le nombre actuel des lépreux s'élève à 59.700 et on y a traité, en 1957, aux sulfones, près de 120.000 personnes. Dans ce pays également, la variole constitue un fléau permanent : 3.000 cas en 1952, près de 600 en 1957, et la même année un million d'individus durent être vaccinés. Afrique Noire, Madagascar, Somalis, Océanie, Antilles, il faut faire front dans tous les domaines et en tous lieux, simultanément. Et la ville d'Alger, elle-même, n'enregistre-t-elle pas en 1942, 53.000 cas de typhus ! Le Maroc, en 1955, 17.500 amibiases ?

\* Sous les basses latitudes, les contrées où la France est présente ne sont pas les seules à offrir un milieu favorable à l'extension de la maladie, réclamant des thérapeutiques spécifiques comme le chaulmoogra pour la lèpre et la quinine, qui a suivi missionnaires, soldats et colons, pour la malaria. Qu'à l'issue de trois-quarts de siècle de lutte la régression soit considérable, la pharmacie devra cependant la poursuivre. Elle sait aussi que le Moyen-Orient lui réclamera, contre les fermentations, de la pénicilline ; le Proche-Orient, pour les yeux, des collyres. Elle sait enfin que, si les hautes latitudes demeurent réfractaires à la tuberculose, en revanche les vitamines y seront indispensables pour résister aux attaques du froid. En Terre-Adélie, aussi bien que dans la forêt gabonaise ou au cœur du Hoggar, un danger commun : l'isolement du malade, l'absence de médicaments, la crainte d'en manquer. Il faut que ces derniers parviennent à temps, véritable S.O.S. lancé par le médecin à la pharmacie, puis par cette dernière aux longs courriers qui les achemineront, à temps.

## PROGRÈS DE LA SANTÉ PUBLIQUE

« Le médicament moderne, au service du corps médical, a profondément modifié les conditions économiques et sociales<sup>1</sup>. »

<sup>1</sup> (207).

## MORTALITÉ ET MORBIDITÉ

### Allongement de la durée de la vie

Le prolongement de la vie humaine n'a pas de prix et la victoire, passagère certes, sur la mort, sera d'autant plus estimable que les mois ou les années ainsi gagnées se dérouleront sans ou avec un minimum de souffrances. Venant s'ajouter à un excédent de naissances, non seulement chez nous, mais aussi un peu partout sur la planète, cet allongement pose d'ailleurs aujourd'hui un certain nombre de problèmes démographiques et sociaux, et les posera sans doute encore plus demain.

Quoiqu'il en soit, la médecine, la pharmacie, la prévention et la sécurité sociale peuvent inscrire à leur actif une amélioration progressive de l'état sanitaire de la France. 755.300 morts en moyenne durant la période 1906-1910, 531.900 seulement de 1953 à 1957, tels sont, dans leur éloquente simplicité, les chiffres bruts. Si nous les rapportons maintenant à celui de la population, nous enregistrons, autre symptôme favorable, un recul du taux de la mortalité ; de 189 pour 10.000 individus de 1906 à 1910, il s'est abaissé à 154 peu avant la seconde guerre mondiale (1934-1938), puis à 120 dans les toutes dernières années (1953-1957). L'enfance figure, notamment depuis 1935, parmi les principaux bénéficiaires, puisque son propre taux a diminué de plus de moitié : 86 en 1936, 73 en 1946, 47 en 1950 et 29 en 1957.

Abordons les différentes causes des décès, pour constater, entre les deux mêmes périodes de référence (1906-1910) et (1953-1957), une évolution particulièrement sensible. Au début de ce siècle, on meurt fréquemment de la tuberculose (72.100), des affections de l'appareil respiratoire, bronchites, pneumonies, pleurésies (69.800). De nos jours, ces maladies s'effacent, avec respectivement 12.000 et 25.000 décès, devant les maladies du cœur (55.800 en 1910, 69.900 en 1957), les lésions cérébrales (51.400 et 62.200), et surtout le cancer (29.700 et 77.300). Si les fièvres, typhoïde, scarlatine et rougeole, ainsi que la coqueluche, ne comptent pratiquement plus, en revanche, signe des temps, les morts violentes, accidentelles en particulier, se sont accrues dans des proportions dangereuses, passant de 18.700 à 33.700.

### Allègement de la souffrance

L'industrie pharmaceutique cite fréquemment et à juste titre l'exemple de l'anémie pernicieuse. En effet, avant la mise au point de la vitamine B 12, cette maladie ne disparaissait qu'après trois mois, les affections nerveuses après six mois, sans compter les rechutes. Aujourd'hui, en cinq semaines, un biermien retrouve une formule sanguine normale. Et le Dr Maury d'ajouter <sup>1</sup> : « outre une récupération de 100 à 180 journées de travail, la Sécurité Sociale et le malade y trouvent leur compte : 50 injections d'extrait hépatique à 100 fr. et 90 journées d'hôpital à 2.500 fr. avant, 15 injections de vitamine B 12 également à 100 fr. et seulement un mois d'hôpital après ».

On pourrait multiplier à l'infini les bienfaits apportés par les médicaments, par leur action dans le temps et en intensité, qu'elle soit curative ou préventive, et c'est toute l'histoire de la médecine et de la pharmacie qu'il faudrait retracer ici, celle de la quinine et des fièvres paludéennes, celle des vaccins et de la rage, celle des antibiotiques coupant court à toutes complications, celle enfin des petits maux quotidiens qui passent si facilement dans l'oubli, douleurs stomachales, dépressions nerveuses, migraines, qu'il est souhaitable d'éliminer, ne serait-ce que pour améliorer notre comportement.

Pour suivre de plus près le développement de quelques affections que nous avons choisies comme particulièrement typiques, parce que pouvant atteindre surtout un nombre élevé d'individus, nous disposons des statistiques de morbidité, point d'appui auquel nous ne manquerons pas de nous référer. Mais nous connaissons déjà sur cette question l'opinion du Cl Marot, tout le parti que l'on peut en tirer.

Un certain recul est indispensable. Il existe, puisque la Statistique Générale de la France produisait déjà en 1917 le résultat d'une enquête effectuée ; à la veille de la guerre, auprès des enfants des écoles primaires d'une part, des agents de l'Etat d'autre part <sup>2</sup>. Test partiel, d'autant plus qu'il ne portait que sur les maladies contagieuses, à déclaration obligatoire depuis 1892. Ne notait-on pas, sur un total de 3.941.000 enfants, 909.700 cas, représentant 17.400.000 jours de maladie ! Mais déjà, le même

<sup>1</sup> (207).

<sup>2</sup> (66).

recensement avouait que l'on n'était guère renseigné sur la morbidité générale. Les choses ont-elles avancé depuis ? La même statistique constatait, en 1944, qu'elle n'avait pas, entre temps, fait l'objet d'études systématiques, qu'elle posait le problème d'une collaboration efficace entre le corps médical et les administrations de la Santé Publique.

L'idée a fait son chemin. La Sécurité Sociale, pour sa part, et l'Institut National d'Hygiène nous fournissent régulièrement une documentation de plus en plus abondante et plus précise. Elle nous permet, de jour en jour, de serrer de plus près l'évolution de la morbidité, non seulement en ce qui concerne les fléaux sociaux, mais encore bien d'autres infections.

## LA PHARMACIE FACE A QUELQUES MALADIES

### La grippe asiatique de 1957

Depuis un siècle, le monde a connu trois grandes pandémies grippales, inégales en virulence, différentes dans leurs recrudescences et leurs séquelles, combattues avec des moyens précaires autrefois, accrus aujourd'hui. La première, en 1889, frappa principalement les personnes âgées ; la seconde, en 1918, c'est-à-dire à la fin de la guerre, aurait tué environ 20 millions d'êtres humains, surtout des jeunes, sous-alimentés ; cette grippe, dite « espagnole » bien qu'ayant pris germe en Extrême-Orient, fit en France, plus de 91.000 victimes. La dernière, en 1957, celle à laquelle nous allons nous arrêter. n'eut heureusement pas, quant à la mortalité, des conséquences aussi catastrophiques. Encore présente à tous les esprits, elle ne bénéficie pas du recul statistique, mais a déjà fait l'objet de précieuses observations dues, notamment, aux professeurs Dujarric de la Rivière et Melnotte et au docteur Theil <sup>1</sup>.

#### Propagation

A l'exemple des pandémies précédentes, la grippe asiatique de 1957 a éclaté en Chine continentale, dans le courant du mois de mars 1957 ; six mois plus tard, elle avait atteint les antipodes, s'étant très rapidement propagée par voie terrestre, maritime et aérienne. Elle couvre tout l'Extrême-Orient en mai et en juin : plus de 100.000 cas sont enregistrés à Tai-Peh, plusieurs dizaines de milliers en Indonésie, vingt mille au Viet-Nam, tout particulièrement dans le grand port de Saïgon-Cholon, 300.000 en Thaïlande, dans la région de Bangkok. La grippe gagne l'Union Indienne, fin juin, avec 13.000 cas par semaine, et prend en juillet des proportions considérables ; certaines informations avancent à la mi-juillet un total de plus de 1.400.000 cas depuis le début de l'épidémie. Au mois d'août, trois autres continents sont envahis : l'Australie, l'Afrique méridionale, l'Amérique du Sud (200.000 cas au Chili à partir de Valparaíso) et du Nord. A cette date déjà, la grippe est devenue universelle ; seules quelques îles ou territoires sans contact avec l'extérieur seront épargnés. Elle est introduite en Europe, en Grande-Bretagne à Londres, en U.R.S.S. à Léninegrad et aux Pays-Bas par un steamer. Mais ici, comme aux Etats-Unis, l'été provoque un ralentissement marqué de l'infection.

La recrudescence, coïncidant avec les premiers jours de l'automne, est aussi soudaine que brutale. La grippe réapparaît durant la deuxième quinzaine de septembre, passe par une apogée entre le 10 et le 25 octobre, date à laquelle elle sévit sur l'ensemble de l'Europe et se prolonge jusqu'au début de l'hiver. Rapidement, le taux de la morbidité s'élève à 1.200 pour 10.000 habitants dans les Pays Scandinaves où il ne paraît pas influencé par la latitude, à 3.800 dans les agglomérations urbaines, à 2.500 dans les kolkhozes de l'U.R.S.S. ; à l'autre extrémité du continent, le Portugal signale jusqu'à 6.000 cas pour 10.000 habitants dans les milieux à faible niveau de vie, contre 3.000 seulement parmi les familles dont la condition sociale est bonne.

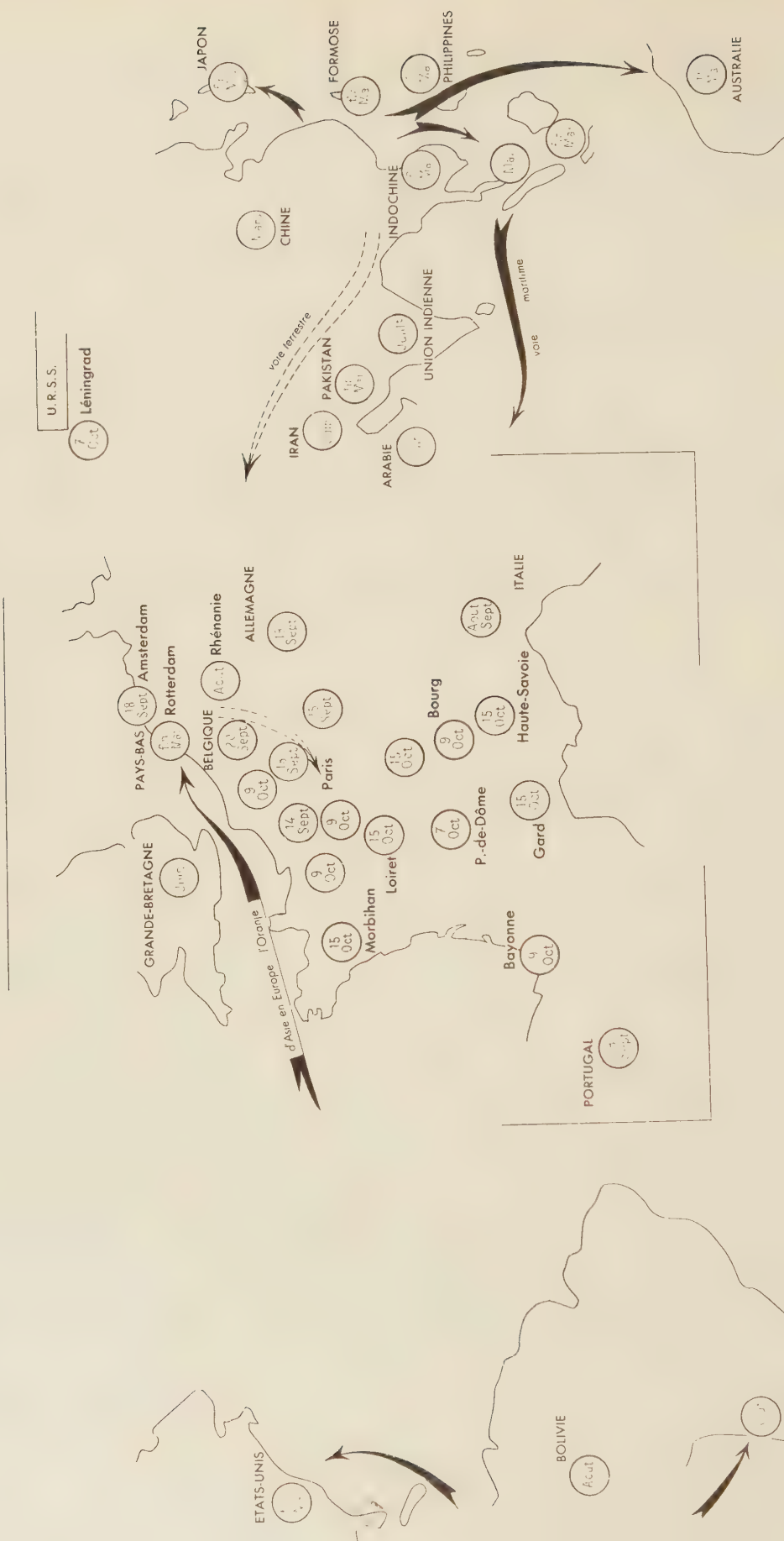
En France, après une timide offensive vers le 15 septembre (un cas à Paris le 14), le mal gagne en extension le 9 octobre avec une « vitesse de propagation rarement atteinte dans les épidémies précédentes ». L'envahissement s'effectue à partir des plaines belges, de l'Ardenne et de la Rhénanie, par voie terrestre, et les régions du Nord et du Nord-Est semblent devoir être les plus directement touchées : Valenciennes, Rethel, Sedan et Metz seront les premiers centres à signaler plusieurs dizaines de malades.

<sup>1</sup> (51a) — (62) — (75).

# PATHOLOGIE RÉGIONALE (selon R. Marot) MORBIDITÉ



# PROPAGATION DE LA GRIPPE ASIATIQUE (Mars-Octobre 1957)



A la même date cependant, les hôpitaux de Bayonne mentionnent quelques cas et le Puy-de-Dôme plus de quatre cents, affectant surtout l'aéroport de Clermont-Ferrand-Aulnat et les mines de l'Auvergne.

Bien installée en France le 15 octobre, journée où elle atteint son maximum, la grippe n'épargne guère que la Bretagne, le Sud et le Sud-Ouest du Massif Central où elle se déclarera plus tardivement. Elle pénètre jusque dans les plus petites communes, apportée sans doute par les migrants : voyageurs, livreurs, transporteurs en commun, militaires. Les collectivités : écoles, casernes, sont les plus atteintes. L'absence d'anticorps, la réceptivité, expliqueraient une pénétration plus facile dans les campagnes, inversement une résistance plus grande dans les milieux sanitaires et, toutes proportions gardées, dans les grandes villes cosmopolites. Puis la grippe s'éteint progressivement, pour ne plus donner lieu à un réveil immédiat, même localisé.

## Bilan

La déclaration n'étant pas obligatoire, on ne connaît assez approximativement que les chiffres des absences constatées dans l'armée, les écoles, les administrations, les grandes entreprises. Selon Melnotte, la grippe n'aurait effectivement concerné qu'une partie de la population : 20 % environ, c'est-à-dire moins de 10 millions de personnes. De toutes façons, « foudroyante, mais bénigne, elle n'atteindra pas, au maximum d'octobre, un taux de morbidité suffisant pour arrêter l'activité économique du pays <sup>1</sup> ».

Quelques chiffres : 4 à 5 cas en moyenne par classe, au total 355.000, soit environ 4,5 % des effectifs scolaires ; un fonctionnaire sur cinq, c'est-à-dire près de 500.000 ; dans une « commune-dortoir » de la banlieue parisienne de 38.000 habitants, un habitant sur dix ; dans un village lorrain de 600 habitants, un sur trois.

La grippe « asiatique » ne s'est finalement soldée que par un nombre relativement faible de décès, un peu plus de 10.000 soit 19,8 pour 1.000, taux qui peut paraître élevé par rapport aux années précédentes certes, mais nullement comparable à ceux de 1918 et 1919 d'une part, à celui des années 1927 et 1929 où il s'agissait d'une simple épidémie, dont les complications avaient tué 23.000 personnes (41 ‰) par pneumonie et 69.450 par d'autres affections respiratoires.

Il convient d'ailleurs, selon Melnotte, d'avancer les chiffres avec précaution. Combien de cas, combien de décès sont-ils exactement imputables à la grippe asiatique ? Pas plus de 150.000 ? Car « le terme de grippe a pris dans le vocabulaire pathologique courant une utilisation ahurissante, correspondant à toute manifestation infectieuse collective <sup>2</sup> » ! En fait, si le virus « Singapour A 1957 » est venu se superposer au virus B contre lequel on était armé, il s'agit bien d'un type nouveau, face auquel l'organisme n'était pas muni d'anticorps et s'est trouvé en état de moindre résistance naturelle.

## Prophylaxie

Le rôle de détection et d'information appartient à l'Organisation Mondiale de la Santé et, au sein de cette dernière, au Centre Mondial de la grippe et à ses 57 antennes nationales : en France, l'Institut Pasteur. Il identifie le virus, dépiste l'épidémie naissante et met en garde les autorités sanitaires. Ainsi les souches, isolées dès le mois de mai, furent portées aussitôt à la connaissance de tous les laboratoires spécialisés.

Est-il possible d'enrayer le fléau par la seule vaccination ? Il ne le semble pas, selon les experts, et ceci pour plusieurs raisons <sup>2</sup>. Des essais avaient déjà été pratiqués, durant les années qui précédèrent la guerre de 1939-1945. Toutefois, la difficulté à surmonter réside dans le fait que le vaccin ne protège que contre le seul virus en cause. En 1957, lorsque la souche A fut isolée, la grippe avait déjà gagné de vitesse la vaccination. L'Institut Pasteur mit rapidement au point un vaccin bivalent, de préparation délicate, inoculé en deux injections intramusculaires à 8 jours d'intervalle et assurant l'immunité après une douzaine de jours. L'Institut Mérieux à Lyon prépara un vaccin monovalent, administré par inhalation nasale. Les premières ampoules furent livrées le 10 octobre, mais on ne put disposer de plus de 200.000 doses pour l'hiver. En fait d'ailleurs, l'affection disparaissant, pas plus de 20.000 personnes ne furent vaccinées. Le Pr Dujarric de la Rivière, soulignant que la vaccination ne peut être un moyen

<sup>1</sup> (62).

<sup>2</sup> (75).

sociale de prophylaxie, estime d'ailleurs qu'elle est, en revanche, formellement indiquée pour certaines catégories de prioritaires : femmes enceintes, personnel médical et sujets en état de moindre résistance. Le résultat : un vaccin efficace à 70 %.

Les autres arguments de la pharmacie consistèrent en une mobilisation générale de tout l'arsenal de la thérapeutique. Commencée dès le printemps par des livraisons beaucoup plus importantes des laboratoires à leur clientèle d'Extrême-Orient, notamment au Viet-Nam, en Union Indienne et en Iran, elle prit en France une ampleur inaccoutumée.

Melnotte insiste d'abord sur le fait que lors d'une pandémie, la prophylaxie est importante, plus encore que celle des gripes saisonnières, car la grippe est plus meurtrière que les autres maladies infectieuses maîtrisées par les antibiotiques.

Si, en effet, nous sommes mieux armés qu'en 1918 contre les infections secondaires, notamment les complications pulmonaires classiques, à l'inverse les antibiotiques demeurent inefficaces contre le virus lui-même. Reste le traitement traditionnel à base de fébrifuge : aspirine et quinine, non sans inconvénients d'ailleurs, de rhinopharyngaux, de désinfectants, de gargarismes, de tisanes, toniques et même de grogs. Dernier recours : la vitamine C ascorbique, dont la consommation atteignit, d'après le Dr Theil, des quantités élevées : 25 tonnes à la mi-octobre, 50 tonnes fin novembre.

« On reste rêveur devant le nombre de tonnes de drogues ingurgitées, et de toutes sortes ; on a même failli manquer de médicaments que la vogue a fait considérer comme indispensables au traitement comme à la prévention<sup>1</sup>. » Que l'un fasse défaut, alors le médecin puise dans les produits similaires, formule, à raison de trois ou quatre préparations magistrales pour une spécialité, ce qui a pour effet immédiat d'assécher le faible stock de produits de base que détient encore le détaillant. Du 1<sup>er</sup> au 10 octobre, la demande de remèdes, aussi bien à Paris que dans les bourgs de province, a été multipliée ici par cinq, là par dix. Les répartiteurs, dont le personnel était, lui aussi, touché à 30 ou 40 % des effectifs, par la grippe, durent fournir un très gros effort : dans l'agglomération parisienne, en un seul jour, furent distribuées plus de 16.000 unités d'un produit dont on ne délivre normalement que 5.000 unités par mois ! Chez l'un des principaux grossistes, les approvisionnements baissent de 30 %, le nombre d'appels téléphoniques triple en moins de quarante-huit heures, venant de tous les pays en même temps. Les laboratoires, dont les fabrications sont axées sur les produits antigrippaux, pulmonaires et fébrifuges, durent tourner 24 heures sur 24, multipliant le rythme des fabrications par 10, 50 et même 75 pour certaines spécialités.

Finalement, la grippe fut circonscrite au détriment des stocks, des médicaments habituellement indiqués et des spécialités voisines. Elle eut pour premières répercussions économiques d'animer le marché, d'augmenter les importations de certaines matières premières par grosses quantités, d'inscrire sur le budget de la Sécurité Sociale un excédent de frais médicaux de près de quinze milliards de francs. On a aussi parlé de gâchis inutile, de psychose collective, du rôle bénéfique ou néfaste de l'information<sup>1</sup>. Que se serait-il produit si une seconde vague avait, au cours de l'hiver 1957-1958, envahi à nouveau la France et l'Europe ? La pharmacie, ayant envisagé cette éventualité, n'eut en fait que quelques mois pour rétablir l'équilibre de la production, reconstituer ses réserves.

## Lutte contre les fléaux sociaux

Caractéristiques par leur gravité, leur extension et leur chronicité, ces maladies sont devenues moins préoccupantes grâce aux vaccins, qui les ont freinées, aux antibiotiques et à quelques autres médicaments « de choc » qui en ont atténué les effets. A la mesure des progrès de l'hygiène et de la thérapeutique, les résultats s'expriment par une augmentation de la durée de la vie, des conditions d'existence améliorées, mais, en contrepartie, par une « recrudescence des fléaux d'âge mûr : cancer, rhumatisme », « affections cardio-artérielles, cortège de la vieillesse et qui iront s'accroissant<sup>2</sup> ». Les combats ont entraîné, pour l'Etat et les collectivités publiques, un effort financier considérable. Le danger supplémentaire, que présentent pour certaines d'entre elles, comme la tuberculose et la syphilis, les risques de contagion, se traduit en effet par un équipement sanitaire coûteux : dépistage, prévention, vaccinations, aérums, sanatorium par exemple. Enfin, avec elles, se creuse la différenciation entre les milieux urbains, plus facilement touchés, et ruraux, relativement épargnés.

<sup>1</sup> (62).

<sup>2</sup> (45).

La tuberculose <sup>1</sup> fut, depuis le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, une des maladies les plus redoutées en France et en Europe, parce qu'elle correspondait à une condition sociale misérable, touchant en particulier à l'habitat et à la sous-alimentation. De là, ses poussées durant la seconde et surtout la première guerre mondiale. Elle accable au surplus par sa durée, liée à des arrêts de travail. Pour en suivre l'évolution, superposons la courbe des décès à celle que figurent les étapes de la thérapeutique. En 1921, la situation est critique, lorsque Calmette et Guérin mettent au point le B.C.G. Mais si les mesures prophylactiques, l'augmentation du nombre de dispensaires (55 en 1917, 500 en 1927, 900 en 1950) et leur implantation dans des régions à forte population comme la Bretagne, la Lorraine Septentrionale ou le Nord, permettent de circonscrire le fléau, de réduire notablement et progressivement le taux de la mortalité, il faudra patienter jusqu'en 1946 et 1950, pour que le B.C.G., admis, soit massivement inoculé et devienne obligatoire. Simultanément, la pharmacie apportait trois autres arguments de poids : la streptomycine, le P.A.S. et l'isoniazide de l'amide nicotinique. Au début de 1958, plus de 1.700.000 personnes avaient été vaccinées. Harcelée, la tuberculose recule. Elle devra cependant, juste précaution, demeurer « en surveillance ».

Les fièvres, scarlatine et rougeole, propres surtout à l'enfance, touchent chaque année en moyenne, la première de 10.000 à 15.000 sujets ; la seconde de 25.000 à 30.000. Les maxima se situent durant la période 1935-1939. Alors, même dans l'Est, le nombre annuel des décès par scarlatine n'excédait pas 40 ; par rougeole, 500. De 1952 à 1956, les morts portées au compte de la diphtérie étaient également minimes, variant, selon les années, de 14 à 29.

Après une endémie paratyphoïdique assez marquée au lendemain de la Libération (22.000 cas en 1949 dont 500 en une semaine, dans le même arrondissement vendéen), la typhoïde régresse lentement : 5.944 cas en 1952 avec un taux de morbidité de 14 pour 100.000 habitants, 3.665 en 1956, avec abaissement du taux à 8 et seulement 91 décès. Les armes : la vaccination généralisée, car elle n'est pas obligatoire, mais prescrite dans les régions où la fièvre menace, et le traitement à la tifomycine, introduit en 1949 au moment favorable, efficace sous cinq jours, sans toutefois stériliser les porteurs de germes. Des statistiques précises, fournies par l'hôpital Pasteur notamment, font état de cette double évolution. Remontons plus avant dans le cours des temps et laissons, dans un exemple historique, parler l'Institut Pasteur <sup>2</sup> :

« S'est-on seulement étonné que la guerre de 1914-1918 ne se soit pas aggravée d'épidémies et que tant de mutilés aient pu conserver la vie. Dès l'automne, toute l'armée était vaccinée contre la typhoïde. En trois mois furent fournies 10.000 trousseaux de sérum pour diagnostic, en trois semaines, il fallut livrer 680.000 doses, demandées par la classe 1915, puis 810.000 de T.A.B. <sup>3</sup> pour les troupes françaises, 370.000 pour les Italiennes, 142.000 pour les Serbes et 22.000 aux Américains. » Et d'ajouter, à la charge du tétanos : « Au total, de 1914 à 1918, 6.000.000 de doses fabriquées, 3.700.000 gratuitement distribuées à l'armée et à l'assistance publique, 1.000.000 expédiées en Italie, 800.000 aux U.S.A. » Cet effort, qui se passe de commentaire, ne fut pas entravé malgré l'invasion, malgré le transfert des chevaux et des laboratoires de Paris à Toulouse.

D'autres maladies, avec d'autres moyens, permettent encore de doser, d'apprécier, aujourd'hui comme durant la Grande Guerre, l'effort de la pharmacie. Si la *siphylis*, qui conduit à la paralysie générale, s'est raréfiée dans sa diffusion et ne préoccupe plus le corps médical et les autorités sanitaires, nous le devons au mercure d'abord, à l'arsenic-bismuth, enfin à la pénicilline. Les *rhumatismes* peuvent avoir diverses origines, du rhumatisme articulaire à la polyarthrite généralisée. La plupart des atteintes portent sur des personnes d'âge mûr, entraînant une incapacité de travail ou, tout au moins, une baisse du rendement. Boyer <sup>4</sup> rappelle que dix hospitalisés sur cent sont des rhumatisants, ce qui représente à peu près 200.000 sujets en France pour ces seuls hôpitaux publics, qu'aux Etats-Unis on dénombre 6.800.000 cas contre 3.700.000, cardiopathies seulement. La prophylaxie cherche encore ses voies, des centres de rhumatologie ont été ouverts, les effets de la cortisone et de l'A.C.T.H. <sup>5</sup>, se sont révélés encourageants, mais non décisifs, parce que temporaires.

<sup>1</sup> (67).

<sup>2</sup> (110).

<sup>3</sup> Triple Associé Bacillaire : antitétanique, antidiphtérique, antityphoïdique.

<sup>4</sup> (45).

<sup>5</sup> Adreno — Cortico — Tropic — Hormone.

## LA MÉDECINE ET LA PHARMACIE N'ONT PAS DIT LEUR DERNIER MOT

Dans l'histoire de l'humanité, chaque époque, surtout depuis un siècle, encore mieux depuis cinquante ans, s'enorgueillit d'une ou de plusieurs acquisitions thérapeutiques marquantes. La recherche circonscrit les maladies les unes après les autres, même celles, parfois secondaires, auxquelles on n'attachait il y a quelques décades encore, qu'une importance relative. Tel le « mal des transports » par air et par mer, et à la prophylaxie duquel la seconde guerre mondiale a soudainement apporté un regain d'intérêt. Des barbituriques, du bromure, de l'atropine, et de l'hyocamine, successivement essayés, on en est venu à la phénothiazine, c'est-à-dire aux antihistaminiques.

L'évolution rapide des techniques n'est plus à démontrer, pas plus que les progrès de la pharmacie. Ce qui confère au fabricant de lourdes responsabilités ; il doit en effet requérir, pour mettre au point ses médicaments, la collaboration de plusieurs équipes spécialisées. Cela ne va pas sans accidents, regrettables, lorsqu'une spécialité, comme le stalinon fut « hâtivement conçue et présentée sans contrôle au corps médical, qui l'administra sans méfiance <sup>1</sup> ». Que l'on juge alors un homme ; bien sûr. Mais que penser du public qui « éclairé superficiellement, veut du nouveau, y pousse le docteur, et réclame au pharmacien ce qu'il entend utiliser le plus souvent de son propre chef <sup>1</sup> ».

La notion de toxicité semble avoir perdu, aux yeux de tous, de sa gravité, et si la statistique pour être juste, enregistrait en 1957 près de 200 décès par complications d'actes médicaux ou par suite d'empoisonnements accidentels (barbituriques 104 — salicylés 5 — bromure 1 — sulfamides 1 — strychnine 8, autres médicaments 32), combien doivent être raisonnablement imputés à la victime elle-même, imbuë d'indépendance, et non au praticien ou au pharmacien.

Pourquoi ne pas mettre en parallèle, grâce notamment aux moyens modernes d'information, plus qu'on ne le fait de coutume, la marche en avant de la thérapeutique et les attaques répétées qu'elle déclanche contre deux grands fléaux menaçants

- la poliomyélite, contre laquelle seul le vaccin constitue une arme efficace, depuis peu d'ailleurs,
- le cancer, pas contagieux certes, mais qui emporte chaque année un grand nombre de personnes, et sur lequel se penchent, dans l'incertitude, toutes les sommités mondiales.

<sup>1</sup> (12) — (41).

## DECES PROVOQUES PAR LA GRIPPE

| année   | nombre | année   | nombre |
|---------|--------|---------|--------|
| 1 9 1 7 | 4.848  | 1 9 5 5 | 3.061  |
| 1 9 1 8 | 91.485 | 1 9 5 6 | 4.206  |
| 1 9 1 9 | 35.326 | 1 9 5 7 | 11.714 |
| 1 9 2 0 | 10.382 | 1 9 5 8 | 3.270  |

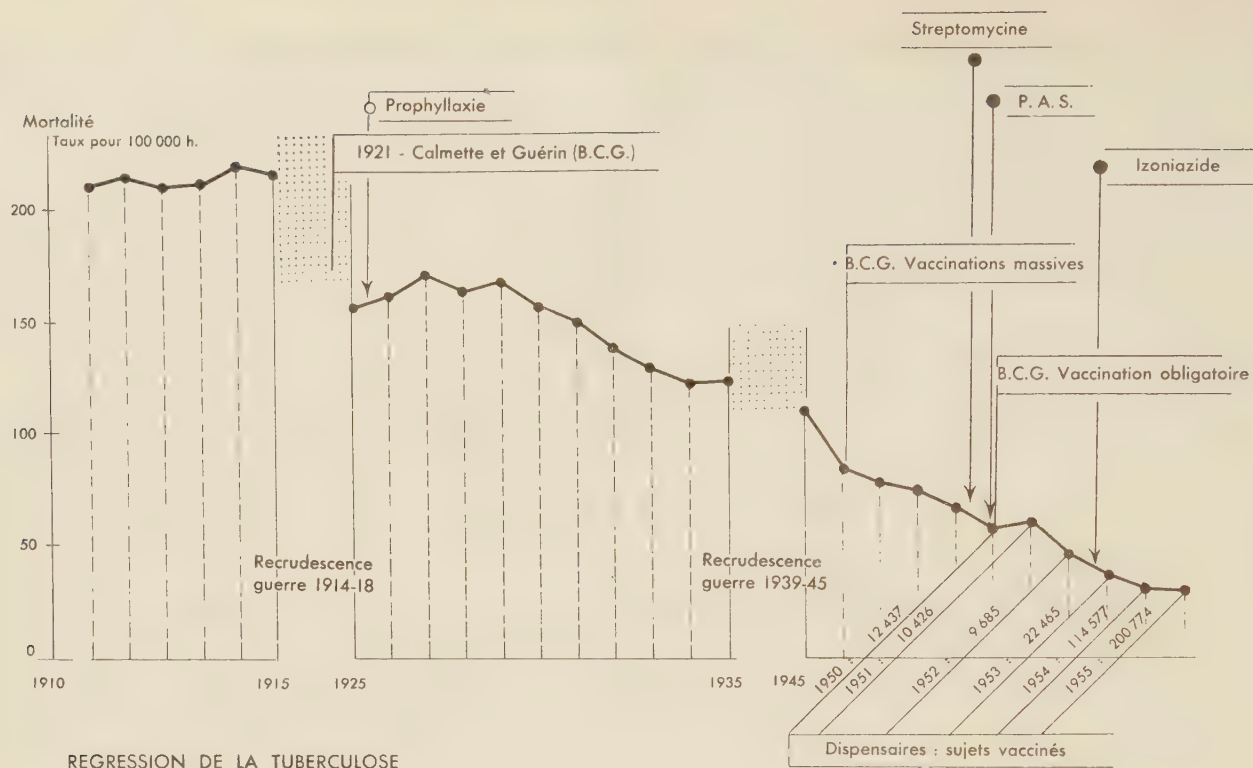
## QUELQUES MALADIES INFECTIEUSES

|              |           | 1953   | 1954   | 1955   | 1956   |
|--------------|-----------|--------|--------|--------|--------|
| Typhoïde     | cas ....  | 5.954  | 5.953  | 4.537  | 3.665  |
|              | décès ... | 122    | 106    | 119    | 91     |
| Rougeole     | cas ....  | 18.094 | 36.643 | 14.916 | 23.862 |
|              | décès ... | 162    | 360    | 212    | 303    |
| Poliomyélite | cas ....  |        |        |        | 1.133  |
|              | décès ... |        |        |        | 123    |

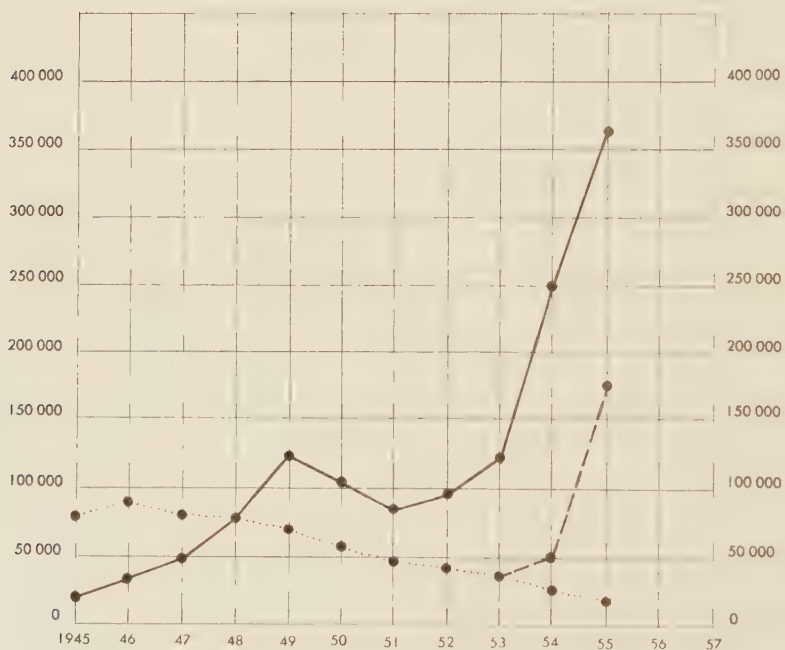
Source : STATISTIQUE DE LA FRANCE

REPARTITION DES DECES, SUIVANT QUELQUES CAUSES, DEPUIS LE DEBUT DU XX<sup>e</sup> SIECLE

| C a u s e s                    | Moyenne 1906-1910 | Moyenne 1953-1957 |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|
| Tuberculose respiratoire ..... | 72.100            | 12.000            |
| Typhoïde et paratyphoïde ..... | 4.400             | 100               |
| Scarlatine .....               | 1.300             | 20                |
| Rougeole .....                 | 3.400             | 280               |
| Diphtérie .....                | 3.300             | 80                |
| Coqueluche .....               | 3.200             | 340               |
| Poliomyélite .....             | -----             | 200               |
| Variole .....                  | 900 +             | -----             |
| Grippe .....                   | 9.600             | 6.900             |
| Cancer .....                   | 29.700            | 77.300            |
| Lésions cérébrales .....       | 51.400            | 62.200            |
| Maladies du coeur .....        | 55.800            | 69.900            |
| Bronchites et pneumonies ..... | 69.800            | 25.200            |
| Cirrhose du foie .....         | -----             | 12.900            |
| Sénilité .....                 | 105.100           | 38.500            |
| Morts violentes .....          | 18.700            | 33.700            |
| Autres causes .....            | 326.600           | 192.280           |
| TOTAL .....                    | 755.300           | 531.900           |
| + Epidémie de 1907 : 2.600     |                   |                   |

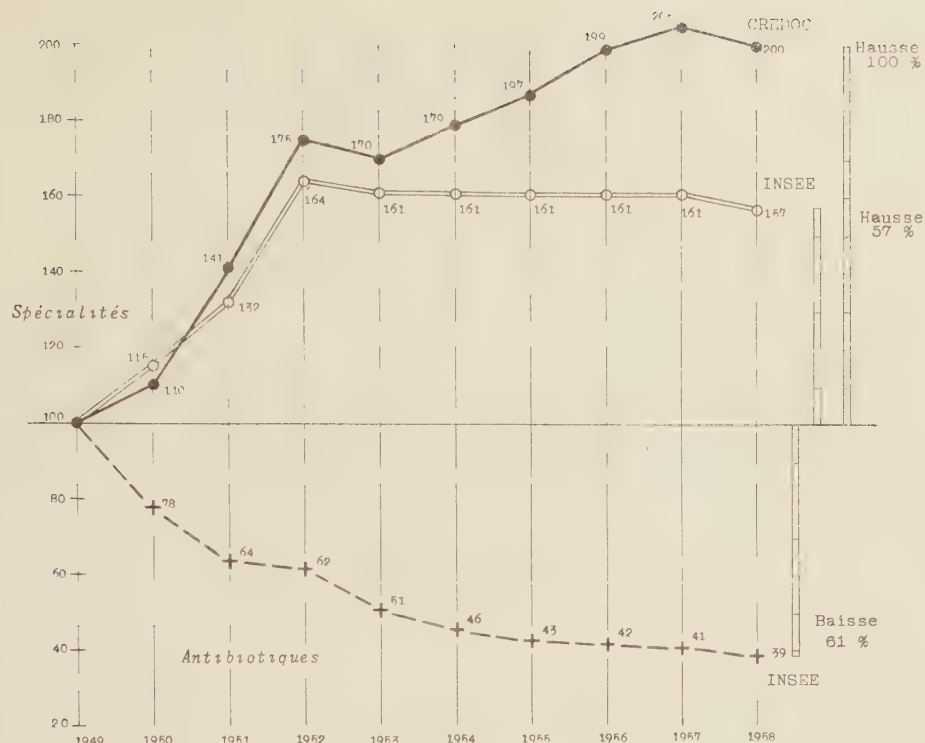


B.C.G. Importance croissante de la vaccination en France



Nombre d'ampoules de vaccins délivrées par l'Institut Pasteur de Paris

B.C.G. buccal  
B.C.G. pour scarifications  
B.C.G. pour injections intradermiques



PRIX, AU KILOG, DE QUELQUES PRODUITS PHARMACEUTIQUES, SELON FOURASTIE (55)

| camomille      | prix courant | prix réel | indice | racines d'ipéca  | prix courant | prix réel | indice | iode               | prix courant | prix réel | indice |
|----------------|--------------|-----------|--------|------------------|--------------|-----------|--------|--------------------|--------------|-----------|--------|
| 1821           | 1,5 fr       | 8,8       | 145    | 1837             | 20 fr        | 105       | 220    | 1827               | 48 fr        | 320       | 211    |
| 1910           | 2            | 6,0       | 100    | 1910             | 16           | 48        | 100    | 1910               | 50           | 152       | 100    |
| 1938           | 30           | 5,1       | 84     | 1938             | 300          | 47        | 105    | 1938               | 314          | 53        | 35     |
| 1955           | 550          | 3,3       | 55     | 1955             | 5.100        | 30        | 64     | 1955               | 4.000        | 24        | 16     |
| huile de ricin | prix courant | prix réel | indice | sulfate de soude | prix courant | prix réel | indice | sulfate de quinine | prix courant | prix réel | indice |
| 1842           | 2,5 fr       | 14        | 303    | 1821             | 0,6 fr       | 3,6       | 594    | 1827               | 1.000 fr     | 6.670     | 2.200  |
| 1910           | 1,6          | 4,8       | 100    | 1910             | 0,2          | 0,6       | 100    | 1910               |              |           | 100    |
| 1938           | 7,25         | 1,2       | 25     | 1938             | 1,5          | 0,2       | 42     | 1937               | 220          | 1.160     | 383    |
| 1955           | 320          | 1,9       | 40     | 1955             | 5,5          | 0,3       | 55     | 1955               | 22.000       | 133       | 44     |

Prestations pharmaceutiques en 1956  
montant départemental en M<sup>ons</sup> de F.



## CHAPITRE II

# LES COMPOSANTES DE L'ESPACE MÉDICAL

La maladie peut se donner libre cours dans un milieu donné, fluide et instable ; elle ne s'attaque le plus généralement qu'à une fraction assez limitée des individus qui sont à sa portée et se chargent eux-mêmes éventuellement de la véhiculer. Face au mal qui peut surgir de partout, l'homme a géographiquement implanté et organisé tout un faisceau de moyen de lutte, véritable quadrillage, mais beaucoup plus rigide que l'objectif ; dans cet espace médical, puisque c'est ainsi qu'on le qualifie désormais : des médecins, omnipraticiens ou spécialistes, des hôpitaux, des dispensaires et des sanatoria, des pharmaciens fabricants, répartiteurs, détaillants, et, sur les routes meurtrières, des postes de secours. Il appartient à la pharmacie, pour sa part, de disposer, face au milieu pathogène et prêts à toute éventualité, des médicaments nécessaires, en qualité aussi bien qu'en quantité. Cette mission ne peut s'accomplir sans points de départ, sans principes, sans un cadre. Les composantes, au-delà desquelles, n'ayons crainte de la rappeler, le médecin et le patient deviennent selon les cas seuls juges, sont d'ordre :

*démographique* : puisque de toute évidence et quelles que soient les dimensions de la zone de surveillance, chaque habitant est susceptible d'être atteint ;

*social* : les peuples ayant pris conscience de la nécessité de rendre le médicament financièrement accessible à tous ; cette notion entraîne implicitement des charges collectives ;

*juridique* : par l'essence même de ses fonctions, le pharmacien jouit d'un privilège, car il délivre seul les médicaments ; réciproquement la société exigera de lui des garanties et le soumettra à un contrôle ;

*professionnel et administratif* : l'ensemble des conditions posées, au stade industriel ou commercial, comme sous le signe de la Sécurité Sociale ou du contrôle, implique en effet une organisation et même un Ordre.

Toutes ces composantes interfèrent, ayant chacune ses incidences géographiques propres, ses répercussions économiques.

## POPULATION ET DÉMOGRAPHIE

Le rapport entre la pharmacie et la population peut être mesuré de plusieurs façons et sous au moins deux angles différents : commercial d'une part, démo-social d'autre part.

Dans la première hypothèse, le statisticien intervient, qui établit un certain nombre de propositions permettant, à l'échelon départemental par exemple, de suivre le marché et d'en localiser appro-

ximativement les fluctuations. Nous aurons l'occasion de reconsidérer, en avant-propos de la distribution, les données retenues, notamment par P. Weinbach<sup>1</sup> : population, richesse vive, densité médicale et pharmaceutique, chiffres d'affaires, rapportant dans chaque rubrique le département, évalué en ‰, à la France entière. Pondération utile, surtout pour les laboratoires, bien que la circonscription de référence, et nous n'en voyons pas d'autre pour l'instant en matière de collationnement des statistiques, ne nous paraisse guère exhaustive, étant à la fois trop grande pour le détaillant et trop petite pour l'observation du milieu.

L'autre manière de voir consiste à déterminer des cas d'espèce valables pour une officine, un pays géographique, une région, voire même, dans la ligne de nos exportations, pour une nation étrangère. C'est à cette intention que nous proposons, méthodiquement, de passer en revue les principaux facteurs permettant à la pharmacie de se faire, statiquement et dynamiquement, une opinion sur une ou plusieurs zones-témoins.

## Quelques éléments

*La population totale* intervient au premier chef, d'abord en permettant par différence de jauger l'état sanitaire : ainsi, en France, le paludisme de la Costière languedocienne, endémique, ne frappe qu'une minorité de ses habitants ; inversement, en Union Indienne, dans la vallée du Gange, la fièvre touche un pourcentage très élevé d'Hindous. Le nombre des officines étant, chez nous, déterminé, en fonction de la population, suivant un certain coefficient de proportionnalité, il sera donc intéressant de comparer localement la densité respective des pharmacies à celle de l'habitat, ne serait-ce que pour faire ressortir les écarts, combler un vide.

La différenciation par sexes, par *ménages*, par *tranches d'âge* permettra, quant à la nature des maladies et à leur transmission, une appréciation plus précise des probabilités. Quelques exemples : plusieurs villages de l'Yonne comptent jusqu'à 50 et 60 % de vieillards, retraités pour la plupart, en provenance de Paris ; on pourrait en dire autant de plusieurs dizaines de communes de l'Ile-de-France. Des immeubles neufs de la banlieue parisienne abritent, conséquence de la politique du logement, jusqu'à 600 et 750 enfants pour 200 logements ; multiplions par trois et le pharmacien du quartier, comme le médecin, se trouvent en présence d'une clientèle enfantine de 2.000 âmes et s'échelonnant de 0 à 14 ou 15 ans. Ne nous attardons pas à ces extrêmes qui deviennent cependant de moins en moins exceptionnels dans les agglomérations. Retenons simplement que les enquêtes médico-sociales<sup>2</sup> attachent une certaine importance aux tranches d'âges et qu'elles se sont arrêtées, aujourd'hui et pour la France, au découpage suivant : de 0 à 14 ans, de 15 à 24, de 25 à 64 et au-dessus de 65 ans. D'autres informations sont également retenues par ces mêmes sondages, qui poussent plus avant le dépouillement des recensements et procèdent à des tests régionaux : les *formes d'agglomérations*, réparties à l'expérience en cinq catégories : rurales, semi-rurales, semi-urbaines, urbaines, grandes villes et conurbations de 100.000 habitants et plus ; la pathologie et la réaction devant la maladie et le médicament s'y manifestent très différemment ; les *genres de vie* et les *activités professionnelles* enfin, qui nuancent sensiblement les affections, telles les silicozes, les brucelloses, les hypnosés, ainsi que le comportement des individus : ouvriers du Nord ou de Lorraine, agriculteurs de la Brie ou du Nivernais, employés et commerçants de Paris ou de Marseille.

Sous quelque aspect que l'on saisisse le problème, l'apport statistique, fourni par les Instituts d'Hygiène, d'Études Démographiques et, plus généralement, par l'Institut National de la Statistique, permet de constituer une base solide, régulière et au surplus, cartographiée<sup>3</sup>.

## Evolution

Mobile dans l'espace, la maladie l'est pareillement dans le temps et l'on se hasarde même, depuis quelques années, à des hypothèses sur les tendances à court et à moyen terme des dépenses médicales de la Nation, tout comme l'on suit la révolution des épidémies, des fléaux sociaux et de certaines

<sup>1</sup> (255).

<sup>2</sup> (52).

<sup>3</sup> Notamment depuis la publication des annuaires régionaux, venant compléter les bulletins trimestriels et les annuaires statistiques.

affections bénignes. La démographie croissante qui est celle de la France depuis longtemps, ralentie durant l'entre-deux-guerres et accélérée depuis à la faveur des mesures sociales, n'est pas inquiétante territorialement parlant, puisque la densité moyenne ne dépasse pas encore 80 habitants par km<sup>2</sup>. Elle l'est cependant pour de vastes régions comme l'Asie des Moussons, surpeuplée, et qui ne cesse d'être, pathologiquement, inquiétante. Sans viser aussi loin, la pharmacie ne saurait délaisser, au moins en ce qui concerne le territoire national, l'Outre-Mer et les pays du Marché Commun, la *courbe des naissances et des décès*, accroissement des premières, allongement de la durée de la vie, la *comparaison* à intervalles rapprochés des *pyramides des âges* et, de toute évidence, les *mouvements migratoires* sur notre propre sol. Il y a, se superposant au milieu pathologique défini par le Colonel Marot, un milieu démo-social breton, marqué par une population croissante, jeune et à laquelle les conditions économiques imposent, partiellement mais chroniquement, l'émigration vers Paris ou d'autres agglomérations. A la limite du Midi Méditerranéen et du Massif Central d'une part, des Alpes du Nord d'autre part, quatre départements : Aveyron, Lozère, Basses et Hautes-Alpes, figurent parmi ceux où la richesse vive avoisine le minimum ; leurs habitants les ont désertés, mais un noyau demeure et la pharmacie doit y être toujours présente autant que dans la Région Parisienne dont la population se gonfle sans discontinuer depuis plusieurs siècles.

## COUT DE LA SANTÉ PUBLIQUE ET NOTION DE SÉCURITÉ

« Les dépenses faites pour la sauvegarde de la santé publique sont les seules productives de richesse, puisqu'elles protègent le capital humain. »

Calmette.

## LES PRIX DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES SONT-ILS TROP ÉLEVÉS ?

« Les médicaments coûtent trop cher » : ce leit motiv n'est pas nouveau. Nous l'avons déjà entendu, vers 1930, alors que la Sécurité Sociale n'existait pas encore et que les mesures d'Assistance ne concernaient qu'une petite minorité de la population. Il engage de graves débats, car la guérison d'un malade est liée à la possibilité, pour lui, d'acquérir un médicament, pour la collectivité, de lui en fournir pour une bonne part les moyens. Il ne nous appartient pas de décider, qu'il nous soit laissé seulement de confronter quelques arguments.

### Recul

Dans ses « Documents pour l'histoire et la théorie des prix », J. Fourastié <sup>1</sup> apporte la preuve d'une baisse considérable des prix de produits pharmaceutiques courants, choisis parmi les plus usités, et ceci non seulement avant la guerre de 1914-1918, mais encore durant la période 1920-1940, voire même durant la dernière décade. Se référant au Bulletin Officiel Militaire d'une part, au tarif 1955 de la pharmacie, réduit de 30 % afin d'obtenir les prix de gros, d'autre part, J. Fourastié détermine au plus près le prix réel en calculant le rapport  $\frac{\text{prix courant}}{\text{salaire du manœuvre}}$ . Quelques résultats, l'année 1910

étant à l'indice 100 : la camomille romaine, les racines d'ipéca et l'huile de ricin sont passées de l'indice 300 environ dans le premier quart du XIX<sup>e</sup> siècle, à 50 vers 1950 ; l'iode, de 210 à 16 ; quant au sulfate de soude et au sulfate de quinine, ils enregistraient les chutes les plus spectaculaires : le premier, de 594 en 1821 à 55 en 1955, le second, de 2.720 à 44. Il se trouve en outre que ces deux sels ont une valeur, respective, de 5 f. et de 22.000 f. le kilo, ce qui ajoute à la démonstration de Fourastié. Celle-ci s'insère dans un tableau d'ensemble de l'évolution des prix de diverses denrées depuis un siècle et demi, mais c'est seulement à partir de 1930 que l'on peut recueillir des termes de comparaison entre l'indice des prix de détail portant sur des articles usuels et celui des spécialités pharmaceutiques.

Peu avant les mesures sociales de 1936, la Statistique Générale de la France signalait, pour la période 1929-1935, une tendance à la hausse dans un climat de baisse des prix ; elle choisissait, sur

<sup>1</sup> (55).

le catalogue annuel de l'Office Commercial Pharmaceutique, un éventail de 600 médicaments offrant une garantie de comparabilité dans le temps, les séries étant classées suivant l'ordre alphabétique, ce qui laissait une large place au hasard<sup>1</sup>. Les indices s'établissaient alors comme suit :

|                   | 1929 | 1931  | 1933  | 1935  |
|-------------------|------|-------|-------|-------|
| Pharmacie, gros   | 100  | 105   | 105,3 | 107,4 |
| Pharmacie, détail | 100  | 106,2 | 107,1 | 107,4 |
| Coût de la vie    | 100  | —     | —     | 78,2  |

Il en ressort que la spécialité variait, dès cette époque, en sens inverse du produit de base, de la droguerie, représentée par le sulfate de quinine.

Reprenant, sur la base 100 en 1938, le calcul de l'indice du prix des produits pharmaceutiques durant les vingt dernières années, l'Institut National de la Statistique nous permet encore de le comparer à celui des prix de détail, mais cette fois d'une manière continue, durant un laps de temps beaucoup plus long et correspondant à deux décades particulièrement instables. Il nous apprend que cent spécialités ont continué leur progression jusqu'en 1952, date à partir de laquelle intervient la première baisse autoritaire, suivi d'une stabilité relative. Mais, ce qui importe au regard de la profession comme du public, c'est que l'indice des produits pharmaceutiques, par un renversement des tendances, a augmenté beaucoup moins vite que celui du coût de la vie, notamment au lendemain de la Libération.

Dans la pratique, les choses ne sont pas si simples. De 1952 à 1957, l'indice théorique plafonnait au niveau de 1088, avant de subir une légère baisse, également autoritaire, au cours de la dernière année. Cependant, le Centre de Recherches, d'Etudes et de Documentation<sup>2</sup> fournissait, prenant à son tour le tarif d'un répartiteur comme point d'appui, un indice intermédiaire, supérieur à celui de l'I.N.S.E.E., mais qui paraît serrer de plus près la vérité. Il tient compte effectivement de l'introduction de spécialités nouvelles, surclassant celles qui avaient servi de référence depuis 1952. Le même calcul porte en outre l'accent sur des thérapeutiques essentielles, les antibiotiques dont les prix suivent depuis 10 ans, une courbe décroissante : 100 en 1949, 39 en 1958, attestant d'une baisse de 61 %.

## Formation et cadre des prix

Sans entrer dans le détail, sans démonter le mécanisme extrêmement complexe qui permet de mesurer le chemin parcouru entre le début de la fabrication d'un produit quelconque jusqu'à son acquisition par le public, rouages qui, d'ailleurs posent de réels problèmes de calcul aux petits laboratoires, il faut admettre, comme l'a souligné le Centre de Recherches Economiques et Sociales, que les éléments du coût procèdent de données différentes. Que les composants aient diminué de valeur c'est certain, surtout pour les matières premières anciennes et de fort tonnage ; mais, suivant en cela l'évolution des prix industriels, les articles de conditionnement ont augmenté, ainsi que les frais généraux, l'énergie, la main-d'œuvre et le matériel. Il en est de même pour les charges sociales.

Passons à la commercialisation, pour constater que finalement la part du laboratoire, auquel il est reproché sa publicité, mais qui doit subvenir à la recherche et y consacrer environ 5 % du chiffre d'affaires, n'excède pas 36 % environ du prix de vente au public. Que faut-il en déduire ?

Nous sommes loin d'abord du début de ce siècle qui appliquait la méthode du « prix marqué — prix vendu », extrêmement capricieuse et qui déclancha d'ailleurs, dès 1907, une autoréaction des fabricants sous la forme d'un Syndicat de la Réglementation. L'établissement d'un tarif national, puis des mesures de blocage, ont placé les prix en surveillance. Restait à savoir quelle politique adopter à leur égard. Dès 1937, date à laquelle fut institué le contrôle, des hausses individuelles furent autorisées par l'Economie Nationale. Elles interviennent encore, moins fréquentes, de 1940 à 1947. Cette dernière année, un rajustement généralisé tenait compte de l'augmentation des divers éléments des prix de revient industriels. A partir de 1948, le cadre des prix entraînait en vigueur. Suit une série de coups de freins, avec baisses autoritaires, une première fois en 1952, une seconde en 1957, une troisième en 1959. Nous en avons mesuré les effets.

Est-il encore possible de comprimer le coût des médicaments ? Là encore ne jugeons pas et

<sup>1</sup> (197).

<sup>2</sup> En abrégé CREDOC (49) — (50) — (57).

surtout, en la seconde année du Marché Commun, n'anticipons pas. Sur le Plan National, deux armes : le blocage et le remboursement par la Sécurité Sociale qui, entre deux produits à valeur thérapeutique égale, s'applique automatiquement au moins cher. Certes, le poids de la distribution est lourd, mais il s'agit de faire parvenir à des distances fort variables et dont l'élongation peut atteindre plusieurs milliers de kilomètres, des spécialités, comptées à l'unité, à une clientèle de plusieurs dizaines de millions d'individus. Ceci implique des intermédiaires étoffés. Fabriquer en série, d'accord, mais bornons-nous à cette ultime réflexion : la qualité se paie, et si des produits de premier plan, comme la quinine, sont depuis fort longtemps amortis, les nouveautés, fruit de la recherche, supportent durant leur lancement la totalité des charges. Elles ne tardent pas à baisser, en valeur absolue et relative, à l'exemple des antibiotiques ou des hormones. Et n'est-ce pas vers elles que se tourne d'abord le corps médical pour faire reculer la maladie ?

### La sécurité ou le remède accessible à tous

*Principe.* La Sécurité Sociale est « la garantie accordée à chacun de pouvoir largement acquérir le remède prescrit <sup>1</sup> ». Il en résulte pour le praticien une plus grande liberté dans le choix des médicaments, surtout lorsque, dans certaines affections, il se voit contraint de recourir à des produits onéreux. Il va sans dire aussi que les soins ainsi octroyés doivent l'être sans entraîner un gaspillage : ainsi, entre deux spécialités égales, le remboursement portera, comme nous l'avons dit, sur la moins chère ; ainsi, l'apparition d'une vignette de contrôle. Depuis trois-quarts de siècle et tout particulièrement depuis une vingtaine d'années, la France, comme la plupart des Nations, a pris conscience de la notion de sécurité, obéissant, par étapes, à la poussée sociale contemporaine : bienfaisance, assistance médicale gratuite, assurances, sécurité peu à peu étendue à diverses catégories de salariés. Ces derniers se voient prélever une partie de leurs gains pour permettre au budget de la Sécurité Sociale de faire face aux dépenses occasionnées par les soins, retenue qui leur confère réciproquement un droit au remboursement en cas de maladie.

*Les bénéficiaires.* Il existe non pas une, mais plusieurs catégories d'assurés, correspondant à des régimes différents. Le plus gros contingent, 70 % environ, constitue ce qu'il est convenu d'appeler le « régime général ». Nous y trouvons essentiellement les salariés de l'économie privée. Les autres régimes concernent tantôt une situation spéciale : maternité, individualité, vieillesse, tantôt une affectation professionnelle particulière : fonctionnaires (5 %), mines (3 %), personnel de certaines administrations non régies par l'Etat.

Ajoutant encore à ces cloisonnements et au particularisme, la Sécurité Sociale relève du Ministère du Travail et non de celui de la Population et de la Santé Publique, alors que les travailleurs agricoles (11 %) sont rattachés à des Caisses autonomes, à des Mutuelles reliées au Ministère de l'Agriculture. Ceci posé, le nombre total des bénéficiaires s'élevait en 1957 à 13.032.000 personnes et se décomposait en : Sécurité Sociale, tous régimes : 10.580.000, Assurances agricoles : 1.256.000, divers, 1.196.000. De 1952 à 1957, le gonflement des effectifs était de l'ordre de 800.000, dont plus de 500.000 pour le seul régime général. En définitive, quatre Français sur dix jouissent de la garantie. Une enquête du Bureau International du Travail, effectuée en 1955 <sup>2</sup>, permet quelques comparaisons avec l'étranger : dix Anglais sur dix, huit Scandinaves, six Allemands de l'Ouest, cinq Belges ou Hollandais, trois Italiens sur dix.

*Le cycle du remboursement.* Complexe dans le détail des opérations, il peut, schématiquement <sup>3</sup>, se résumer à quatre actions interdépendantes :

1. — La production et la distribution, aux soins de l'industrie pharmaceutique qui procède par vente directe aux hôpitaux et, plus généralement, par vente aux ménages, aux individus en deux temps : le stade de gros, l'officine-détaillant.

2. — La consommation, par les deux catégories précitées, hôpitaux d'une part, ménages d'autre part.

3. — Le financement, auquel concourent les ménages, les entreprises et l'Etat lui-même.

<sup>1</sup> (57).

<sup>2</sup> (46) Elle avance, pour la France : 43 % de la population et 18.800.000 assurés, chiffre supérieur à celui des Documents Administratifs (65).

<sup>3</sup> Selon l'enquête du CREDOC — (50).

4. — L'administration. Sous la tutelle de l'Etat ou sa surveillance, la Sécurité Sociale et les Assurances Agricoles procèdent au remboursement, répartissent les prestations par l'intermédiaire des caisses régionales et locales, dites primaires, réparties sur le territoire. On en compte au minimum une par département, ainsi la Meuse ou l'Ariège. Elles se multiplient dans les régions fort peuplées, industrielles, ainsi dans le Nord où leur nombre s'élève à neuf, et dans la Région Parisienne qui comporte une caisse par arrondissement pour la ville de Paris, une autre dans chaque commune de la Seine. Le remboursement peut s'effectuer de deux manières, soit directement, soit au pharmacien, par le système dit du « tiers payant », l'assuré impécunieux n'ayant plus, dans ce cas, aucun souci d'ordre financier.

### Poids de la pharmacie sur le budget de la Sécurité Sociale

*Produits remboursés.* Ils établissent une discrimination importante au regard des organismes payeurs, du corps médical et du public certes, mais surtout capitale pour l'industrie pharmaceutique puisqu'elle dictera sa politique, décidera de la production, affirmera son essor, l'engagera éventuellement à se reconvertir. Des modifications apportées, depuis 1936, au régime de la Sécurité Sociale, de son attitude et par conséquent de celle de l'Etat, dépend donc l'avenir de la profession, au moins pour une bonne part.

Durant ces vingt dernières années, la politique adoptée en la matière a quelque peu évolué. Avant la loi Solinhac, on distinguait quatre classes de remèdes : dans les deux premières figuraient 400 sérums, vaccins et produits vitaux d'une part, 9.700 spécialités irréalisables en officine d'autre part ; dans les deux autres, 4.900 produits divers, moins indispensables, 2.105 plus chers que la préparation magistrale. Le taux maximum de remboursement, applicable surtout à la première catégorie, était fixé à 80 % du prix de vente au détail. Après 1947, par suppression des deux dernières séries et révision de la liste, soumise à nouveau à l'agrément ministériel, dix mille médicaments seulement, un sur deux, continuaient à figurer sur les barèmes de la Sécurité Sociale. Encore fallait-il qu'ils se soumettent à un certain nombre de règles : visa et approbation évidemment, thérapeutique non contestable, pas de publicité autre que scientifique ou médicale (étaient ainsi exclus, à titre d'exemple : aspirine, anti-grippine, pastilles Valda, — à l'inverse tous les produits « sous cachet » étaient automatiquement inscrits), enfin un coût n'excédant pas celui du tarif national des composants, majoré de 20 %. De telles restrictions n'endigueront d'ailleurs pas le flot des spécialités. Les charges s'accroissant, l'ordonnance de février 1959 a, une fois de plus, modifié radicalement les conditions de remboursement : taux porté à 90 % pour un nombre restreint de produits essentiels, réduction à 70 % pour les autres.

#### *Bilan 1956-1957*

L'ensemble des frais pharmaceutiques atteignait en 1956 la somme de 78 milliards environ ; l'année suivante, il plafonnait à 95 milliards. Les deux principaux régimes de la Sécurité Sociale : assurances maladies et maternité effectuaient à eux seuls un bond de 65 à 81 milliards. Sommes qui méritent réflexion et qu'il convient, pour mieux les apprécier, de replacer parmi les diverses prestations allouées. En 1956, la pharmacie, avec 22,5 %, s'en attribue près du quart. Elle arrive alors en deuxième position, derrière les hospitalisations (31,9 %), devant les indemnités diverses (21,5 %) et les honoraires médicaux (17,1 %). Les Assurances Agricoles ont une ventilation comparable : hospitalisation (33,9 %), pharmacie (27,8 %), honoraires médicaux (19,4 %). De là à prétendre que « le social » est en France aux mains de deux « industries » : pharmacie et hôpitaux, liées l'une aux groupes privés, l'autre à l'Etat, et « en passe d'éclipser l'activité du médecin », il n'y a qu'un pas à franchir<sup>1</sup>. Faut-il trancher si vite. Il n'y a rien de plus exact, si l'on se borne à comptabiliser les seules prestations ; l'avance enregistrée encore en 1957 (+ 1 %) tend à confirmer la thèse. Une autre manière de voir, aboutissant à des conclusions diamétralement opposées, élève le débat et rapporte la totalité des frais pharmaceutiques de la Sécurité Sociale, soit 95 milliards en 1957, à celui des dépenses globales de cet organisme et telles qu'elles résultent du projet de loi de Finances pour 1958, soit 2.115 milliards<sup>2</sup>. Le ton change du tout au tout, la part imputable aux médicaments n'étant plus que de 4,5 %. Telle est, selon les positions prises et dans son actualité, la situation dix ans après la Libération. Elle diffère d'ailleurs géographiquement, selon les lieux et les milieux<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> (95).

<sup>2</sup> (65).

<sup>3</sup> (57).

Rapprochons d'abord deux statistiques : celles de la Sécurité Sociale et celles du recensement de 1954. Elles nous apprennent que le chiffre des assurés inscrits au régime général, comparé à celui de la population active, est supérieur à 65 % dans les départements denses, comptant de grandes agglomérations : Nord, Seine-Maritime, Seine, Seine-et-Oise, Meurthe-et-Moselle, Haut et Bas-Rhin, qu'il est compris entre 65 et 55 % dans d'autres circonscriptions également industrialisées : Oise, Ardennes, Moselle, Vosges, Isère, Bouches-du-Rhône, Loire et Rhône. En revanche, il n'excède pas 35 % dans de vastes unités rurales comme la Bretagne, le Sud-Ouest et le Massif Central. Evidence peut-être, mais qui nous incite à pousser plus loin, dans le détail des caisses.

En 1956, la répartition des frais pharmaceutiques, par région administrative, en pourcentage des frais et toujours pour le régime général, situe : en tête, des pays industriels comme le Nord et la Lorraine (30 %), à la fin du tableau, le Centre, le Jura, les Alpes, trois massifs montagneux (20 %) ; mais Rennes et Limoges figurent aussi parmi les gros consommateurs. Autre témoignage : la plupart des pays agricoles riches, à main-d'œuvre abondante, avouent des taux supérieurs à 30 % ; Nord, Normandie, Ile-de-France, Orléanais se rangent parmi les mutuelles les plus grevées, cependant que l'Alsace côtoie les plus faibles taux : Lorraine, Alpes, Méditerranée.

Il est utile de relever aussi le montant moyen par assuré cotisant passé pour la France entière de 5.400 f. en 1956 à 7.632 en 1957. L'écart maximum entre les régions demeure de 2.000 f. Parmi les plus coûteuses, toujours Lille, Strasbourg et Paris ; de même que Toulouse, Bordeaux et Rennes viennent confirmer l'impression première, Lyon, avec 4.007 f., s'attribuant cette fois le minimum.

Au niveau des caisses primaires, les disparités s'accroissent, Il faut d'abord tenir compte de cas particuliers, tel celui des dockers dans les principaux ports maritimes, ainsi que du nombre d'actes médicaux dont le montant moyen national par assuré s'élevait à 1.228 f. en 1957, avec participation de l'assuré et à 2.062 f. en remboursement intégral. Alors les écarts deviennent perceptibles. Citons, pour ne pas nous perdre dans le détail : Maubeuge, 14.000 f. dans la région lilloise, et Villefranche-sur-Saône, moins de 5.000 f. dans celle de Lyon. A l'intérieur des circonscriptions, les inégalités se creusent encore. Dans le Haut-Rhin, la caisse de Colmar payait, en moyenne et toujours en 1957, 5.216 f. par assuré ; mais ses centres de Guebwiller et de Vogelgrün (où se situent les chantiers du canal d'Alsace) comptaient respectivement pour 4.388 et 10.535 ! De telles différences s'expliquent-elles médicalement et socialement ? il est permis d'en douter !

## Augmentation des charges

Il ne manque pas de bases statistiques pour les faire ressortir et en évaluer le montant, pas plus qu'il ne manque d'hypothèses pour prévoir leur évolution à court terme, quitte à les voir infirmées par la moindre mesure ; la variation du taux en est une illustration immédiate, mais les prévisions avaient déclenché l'alerte.

Toutes les courbes s'accordent pour dénoncer l'accroissement du montant des frais pharmaceutiques passés, pour les assurances-maladies et maternité de la Sécurité Sociale, de 5.061 millions en 1947 à 81.476 millions de f. en 1957. Dix années durant lesquelles, après le palier de 1952, la progression prenait une allure dangereuse pour le budget. S'imposant également pour point de départ 1947, puisque les deux années précédentes correspondaient encore à la mise en place des organismes <sup>1</sup>, donc à une période de transition, J. Albertini <sup>2</sup> en a recherché les modalités et retracé les causes. Il préconise comme meilleur moyen d'appréciation le coût des dépenses par rapport aux salaires soumis, ce qui permet de faire abstraction des variations d'effectifs, de salaires et de prix, éléments particulièrement mobiles à cette époque <sup>3</sup>. L'indice ainsi obtenu est significatif puisqu'il s'enfle, de 100 en 1947, à 211 en 1952 et à 293 en 1957 ; les augmentations les plus lourdes interviennent en 1950 et en 1951, avec 25 et 28 %. En conclusion, le coût de la pharmacie a doublé en dix ans. L'auteur écarte en effet 1957, car la hausse localisée, mais qu'il faut tout de même enregistrer, correspond à l'épidémie de grippe asiatique. Un autre indice serait enfin utile à suivre, celui de l'accroissement selon les régimes, car il fait réapparaître le mouvement des effectifs aussi bien que les retouches à la législation ; il a été calculé pour la période

<sup>1</sup> Ordonnance du 4 octobre 1945.

<sup>2</sup> (43).

<sup>3</sup> Il faut tenir compte d'un correctif : les taux de cotisation (16 % en moyenne) ne sont pas identiques partout : Alsace + 1 %, plus de 60 ans : — 4 % par exemple. — (57).

1949-1956, base 100 en 1949 et s'échelonne ainsi : régime général, 457 ; agricole, 520 ; fonctionnaires, 514 ; mines, 327 ; S.N.C.F., 293.

Pour expliquer l'ampleur de l'augmentation des frais pharmaceutiques, Albertini retient trois causes principales :

— *Le gonflement des effectifs bénéficiaires*, par les prestations en nature aux vieillards, par la poussée démographique (nombre d'enfants de moins de 15 ans : + 26 % en dix ans), et surtout par l'élargissement progressif du système (salariés des industries de transformation : + 26 % ; activités commerciales : + 15,8 %), de nouvelles catégories de travailleurs étant en outre assujetties.

— *Les prix*, dont nous avons déjà mesuré l'incidence et sur lesquels nous ne reviendrons pas ; remarquons toutefois que dans le barème du remboursement, le taux de 90 % porte es-qualités sur des spécialités récentes, la plupart onéreuses.

— *La consommation des ménages* ; car, évalué en francs constants et avec les mêmes restrictions à l'actif de la grippe asiatique, l'indice du remboursement moyen par personne protégée paraît, depuis 1953, monter plus vite que celui du coût des médicaments : en 1947 — 100 ; en 1952, 216 et 217, en 1957, le premier : 366, le second : 308.

Cette dernière notion, celle de la consommation, qui se répercute sur l'activité industrielle et partant peut, par une productivité accrue, entraîner une baisse des prix, demande d'élargir le cadre à l'ensemble de la collectivité. Si lourd que soit le budget de la Sécurité Sociale, si indispensable soit-elle, il n'en demeure pas moins vrai que, seule, une fraction de la Nation bénéficie des prestations pharmaceutiques, alors que la très grande majorité des Français participe directement ou indirectement à leur financement.

## Evolution des dépenses pharmaceutiques de la nation

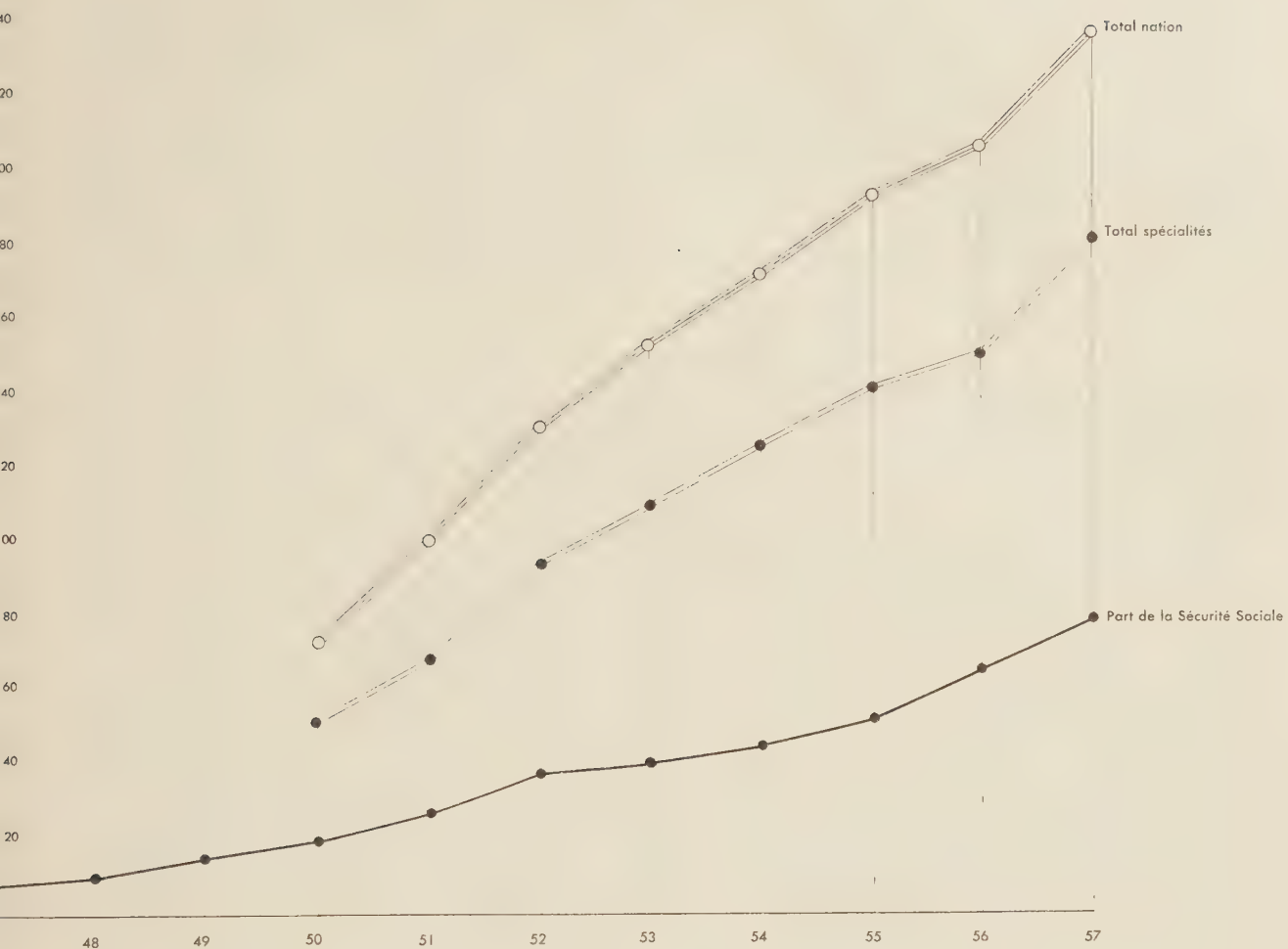
*Evaluation.* L'ordonnance de février 1959 n'ayant pas encore, dans les statistiques, porté ses effets avec un recul suffisant, nous nous en tiendrons aux estimations traditionnelles. On s'accorde généralement sur les chiffres suivants : dépenses de la Sécurité Sociale remboursées à 80 % ; majoration de 20 % pour obtenir sa part dans le chiffre d'affaire des officines ; autres produits en vente libre, non remboursés, accessoires : une part sensiblement égale. Les économistes arrivent ainsi, à quelques millions près, au chiffre d'affaire des pharmaciens-détaillants, tel qu'il figure au rôle de l'imposition. La concordance étant ainsi établie, le CREDOC <sup>1</sup> a dressé un graphique donnant l'évolution, de 1950 à 1958, d'une part, du total des dépenses pharmaceutiques françaises, d'autre part, des principaux postes : spécialités et médicaments divers, lunetterie et orthopédie, pansements enfin. La part des premières est prépondérante (75 %), celle des autres médicaments, faible (7 %). Dans l'inflation générale des dépenses : 74 milliards en 1950, 240 milliards en 1958, le fait le plus notoire est sans aucun doute constitué par la courbe-test des spécialités, lesquelles ont suivi le mouvement d'ensemble.

Que l'on compare maintenant les dépenses médicales à celles d'autres secteurs, il apparaît que le rythme de leur accroissement est beaucoup plus rapide que celui de l'alimentation (+ 157 % de 1950 à 1955), du logement (200 %), à peine inférieur à celui des transports (+ 231 %) et approcherait de 220 %. Bien plus, dans les limites de la conjoncture actuelle, les prévisions du Commissariat au Plan de Modernisation laissent entendre une progression des frais pharmaceutiques, supérieure encore à celle des dépenses médicales. Il faudrait donc se résigner, pour les années à venir, à une augmentation de la part du revenu consacrée aux soins.

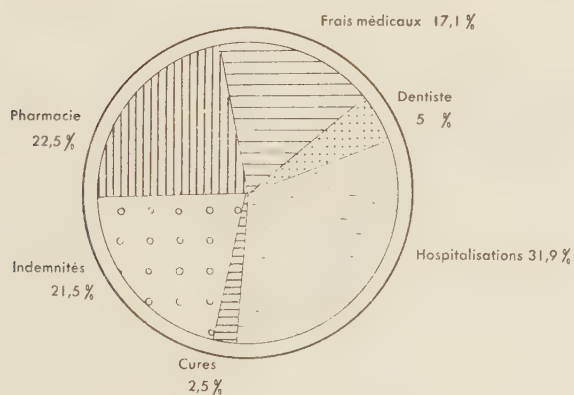
*Coût réel.* Il est certain que l'on épuiserait tous les moyens pour éviter une hémorragie, que l'on persistera à comparer la pharmacie et la médecine aux autres biens de consommation. On rapportera le budget « soins et hygiène » aux dépenses hebdomadaires des ménages, pour savoir si de 6 %, sa cote actuelle, il peut encore, en cas de besoin, prendre 1 ou 2 % aux autres postes : alimentation, logement, vêtement, loisirs ? Que reste-t-il en définitive de toutes ces hypothèses ? Le Capital humain, évoqué par Calmette : plus de Français, qui vivent plus longtemps, mieux armés contre la maladie, assurés de pouvoir se soigner. Que cela coûte très cher ; alors comprimons. Mais n'ayons garde, en toute mesure, que cela, à brève ou à lointaine échéance, ne coûte trop cher.

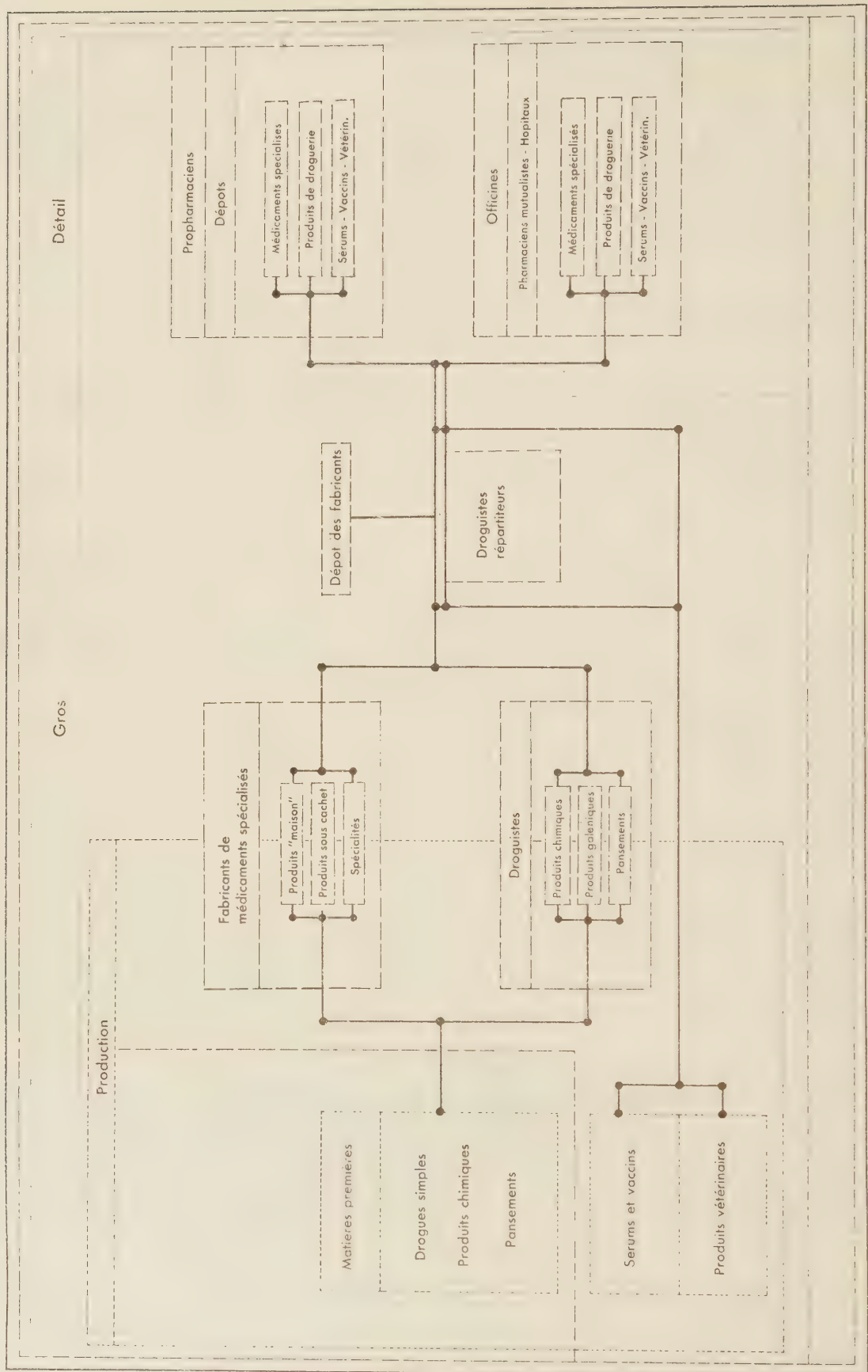
<sup>1</sup> (57).

# Evolution des dépenses pharmaceutiques



## Sécurité Sociale Prestations allouées en 1956





## COMPOSANTES JURIDIQUES ET CONTROLE

Biologiquement délimité, l'acte pharmaceutique doit offrir toutes garanties sur le triple plan scientifique, administratif et professionnel, parce qu'il régularise les fonctions vitales, parce qu'il engage, au travers de la décision médicale, l'existence même des individus. De là découlent la législation, le contrôle et le privilège, pour le pharmacien, d'exercer seul son art.

Tous les peuples du monde ont compris, les uns depuis plusieurs siècles, les autres récemment, la nécessité d'une semblable réglementation. Mais elle demeure, d'une nation à l'autre, très inégale et l'on peut dire que, comparées à celles des autres pays membres du Marché Commun, les règles qui régissent la pharmacie française, qualifiée de « en liberté surveillée », comptent parmi les plus strictes, car nous exigeons que

« le médicament soit manipulé par des pharmaciens de la naissance à la délivrance <sup>1</sup> ».

### Historique

Dans son « Histoire de la Pharmacie en France », M. Bouvet <sup>2</sup> indique que les apothicaires, successeurs des pigmentarii monastiques, eurent leurs statuts, dès 1242, en Avignon, puis en 1309, à Toulouse et en 1311 à Paris. Les premiers règlements remontent donc, étendus à une dizaine d'autres villes et sanctionnés par une ordonnance de Philippe le Bel (1312), à la fin du XIII<sup>e</sup> et au début du XIV<sup>e</sup> siècles. Un édit de Charles VIII, érigeant « en métier juré les apothicaires », ouvre, à partir de 1484, l'ère des corporations, peuplée de statuts de communautés et d'ordonnances royales (1514, 1516, 1548, 1560, 1571, 1594, 1611, 1638, 1707) portant sur le « contrôle de la religion, des actes professionnels, des absences, sur les charges financières et militaires, sur le rôle officiel de l'apothicaire ». La suppression des corporations, à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle entraînera la révision de ce cadre déjà très riche en textes.

Parmi les mesures figurant dans le monumental appareil législatif de la Révolution, la loi de Germinal an XI compte parmi celles dont les effets se seront fait le plus longtemps sentir, décidant de la profession jusqu'à nos jours : formation technique, conditions d'exercice, négoce et rapports avec les autres métiers. Elle demeurera en vigueur jusqu'à la deuxième guerre mondiale, dans la lettre sinon dans l'esprit.

Car les conditions ont changé, notamment depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle ; l'industrie est venue s'intercaler entre le pharmacien et la matière médicale ; en outre, le commerce lui-même a évolué. Des textes sont bien intervenus, au fur et à mesure des besoins ; mais la nécessité d'une refonte s'impose. Elle nous sera apportée, successivement, par le « statut légal » de 1941, confirmé par une ordonnance de 1946, puis par le « Code de la Pharmacie » en 1951, suivi deux ans plus tard par celui de la « Santé Publique ».

Les textes ici rassemblés constituent l'ossature de la législation pharmaceutique actuelle. Toutefois, jugeant qu'une réforme s'imposait depuis la catastrophe du stalinisme, une ordonnance de février 1959 modifie le régime de 1946, considéré comme « impuissant, bien qu'étant parmi les plus sévères du monde <sup>3</sup> ». Elle porte l'accent sur la fabrication des produits pharmaceutiques et sur elle seule, montrant par là l'importance croissante de l'industrie ainsi que le désir des Pouvoirs Publics de suivre de très près, comme ils l'ont fait depuis sept siècles, tout ce qui touche l'état sanitaire de la Nation.

### Les divers aspects de la tutelle

Une très abondante littérature, traités, commentaires juridiques, répertoires de textes officiels et presse technique, notamment les ouvrages de P. Midy, Penciolelli, Mestre et Martellièrre <sup>4</sup>, suit dans toutes ses manifestations et dans tous ses détails cette sorte de tutelle qui s'exerce sur la pharmacie et la façonne.

<sup>1</sup> (207).

<sup>2</sup> (2).

<sup>3</sup> (12).

<sup>4</sup> (64) — (61) — (63) — (68).

*Contrôle sur la personne même du pharmacien.* Celui-ci jouit d'un privilège ; tenant un commerce, il vend seul des médicaments. Son patrimoine s'est d'ailleurs amoindri depuis un demi-siècle environ par interférence, dans certains domaines particuliers, avec l'épicerie (eaux minérales, diététique), avec l'herboristerie et l'analyse médicale, avec aussi les hôpitaux et l'armée qui procèdent partiellement à leurs propres fabrications.

Il reçoit un *enseignement spécial*, de longue durée : quatre années d'études, plus un stage obligatoire d'un an. Il est soumis à un certain nombre de règles touchant sa *capacité* : diplôme, nationalité française, serment, intégrité, sa *moralité* : sauvegarde de l'ordre et des mœurs (produits anticonceptionnels, stupéfiants), secret professionnel, son *autorité* : exercice personnel et effectif, gestion unique, auxiliaires, enfin sa *résidence* et sa *présence*.

*Contrôle sur l'acte.* Le médecin est seul juge, quand on le consulte, ce qui est le cas pour toutes les affections graves et un certain nombre d'autres. Il s'efforce de localiser la maladie, la détermine, prescrit les remèdes et juge de leurs effets. Donc, si le client conserve le libre choix du praticien et du pharmacien, si ce dernier peut vendre directement des produits « de grand public », en toute autre circonstance la décision du médecin l'emporte, traduite par une *ordonnance* enregistrée, que le pharmacien est tenu d'appliquer intégralement. La profession apparaît donc comme liée. Elle s'efforce seulement de mettre entre les mains du corps médical le maximum d'atouts possible. En résumé, il y a obligation de préparer le médicament, d'en avoir à sa disposition, dans les délais les plus brefs et sans exclusive, en un mot de se conformer.

*Contrôle sur le produit.* Exécution stricte de la formule : problème rendu de plus en plus ardu par la division du travail entre plusieurs techniciens ou intermédiaires, portant chacun une part plus ou moins grande de responsabilités. Nous verrons, avec le cycle des fabrications, comment, avec quels moyens et dans chaque cellule, le pharmacien exerce sa surveillance morphologique, physico-chimique, biologique et bactériologique. Elle dépasse d'ailleurs de beaucoup le stade de la préparation de la matière médicale, intervenant au départ sur chacun des composants et longtemps après, lors de la distribution, par la validité.

Avant d'être lancée sur le marché, toute spécialité doit être soumise à un *visa* qui assure la protection de la Santé Publique. Les demandes se multipliant et les délais d'autorisation s'allongeant, l'état de fait établi depuis quelques années portait préjudice aussi bien aux malades qu'à l'industrie elle-même. L'ordonnance de février 1959<sup>1</sup> prévoit une réforme du visa ; renforcement des conditions d'obtention, vérification de la conformité de la formule annoncée par une analyse qualitative et quantitative, description des installations qui seront mises en place. Ce régime entend améliorer la situation des laboratoires sérieux : « on devrait assister à l'élimination de firmes qui n'ont de fabricant que le nom et qu'une façade commerciale<sup>2</sup>. »

Les mêmes mesures envisagent l'institution d'un *brevet* destiné à protéger l'invention, « battue en brèche par les produits sous cachet », copies de la spécialité nouvelle<sup>3</sup> ». Unaniment réclamée, selon les termes mêmes du texte législatif, cette assurance qui mettra fin à la non brevetabilité en vigueur depuis plus d'un siècle, suscitera d'abord la recherche, objectif n° 1 ; elle mettra la France en meilleure posture sur le plan international, objectif n° 2, la marchandise étrangère ne pouvant plus être imitée et ceci, avec réciprocité. Une procédure particulière permettra la levée de l'exclusivité réservée au détenteur du brevet, au cas où la Santé Publique l'exigerait.

*Contrôle sur la commercialisation.* Nous savons qu'il porte au premier chef sur les prix, nous en connaissons les motifs ainsi que sa double appartenance : Affaires Economiques d'une part, Sécurité Sociale d'autre part. Le respect du tarif national vient s'ajouter aux dispositions communes de fiscalité, ainsi qu'à l'enregistrement sur l'ordonnancier et sur les feuilles de maladie. Nous reviendrons sur la publicité, question aussi controversée que celle des prix. Qu'elle soit limitée, c'est compréhensible ; qu'il faille porter un nouveau médicament à la connaissance du médecin et l'y intéresser, au sens scientifique du terme, c'est nécessaire ; toutefois, « à côté de la bible de la cortisone, combien d'encarts brillants, mais superficiels<sup>3</sup> » ! C'est pourquoi le législateur prévoit une refonte du système.

<sup>1</sup> (12) — (76).

<sup>2</sup> (12).

<sup>3</sup> (207).

D'autres dispositions s'adressent plus particulièrement à l'officine : interdiction du compérage entre un médecin et un pharmacien, de la sollicitation privée et des livraisons par personnes interposées autrement que par paquets sous scellés. Il faut tout prévoir et cette autre intervention mit fin, avant la guerre de 1939-1945, au colportage résultant, dans les campagnes, de l'amélioration des liaisons avec les centres urbains, bien approvisionnés et distants parfois de cinquante à soixante-quinze kilomètres. Mais l'intermédiaire n'était en aucun cas qualifié.

*Contrôle sur les sociétés et sur les capitaux.* Ce n'est pas d'aujourd'hui que des pharmaciens s'unissent soit pour produire, soit pour distribuer et Dorvault en avait bien compris l'intérêt lorsqu'il fonda la Pharmacie Centrale de France en 1853. Toutefois, pour sauvegarder le caractère même de la profession, la loi exige que les pharmaciens soient en majorité dans les sociétés à responsabilité limitée et dans les sociétés anonymes, y compris le président pour cette dernière forme.

L'attitude des Pouvoirs Publics à l'égard des capitaux fut beaucoup moins nette et a sensiblement évolué depuis le statut légal de 1941. La conception primitive fut dictée par les circonstances qui mettaient la France à la merci de l'industrie allemande : la majorité des capitaux à un ou plusieurs pharmaciens ou encore à l'Etat, tous les gérants des sociétés à responsabilité limitée propriétaires de parts, interdiction du recours à des capitaux privés. Comme il était par ailleurs impossible de trouver des fonds suffisants auprès des 14.000 officines, on courait à une impasse financière en période d'équipement, le petit laboratoire ne pouvant supporter un autofinancement. De là découle un adoucissement : l'apport de fonds extérieurs à la pharmacie, si le capital de l'entreprise est supérieur à 50 millions. Premier pas vers la mise en liberté.

*Contrôle sur l'implantation.* Il vise surtout les officines, et doublement d'abord en les soumettant à une autorisation préalable, licence et enregistrement, fixant l'emplacement et attachant le pharmacien à un local ; ensuite et surtout, en limitant leur nombre, qui sera fonction de la population, de sa répartition géographique. Là encore nous jugerons des effets de ce coefficient, lorsque nous pourrons vérifier, au stade de la distribution, si chaque point du territoire est effectivement recouvert par une des mailles du réseau ainsi préconisé.

Jusqu'alors, la présence de l'industrie dans une agglomération plutôt que dans une autre n'a fait l'objet que de deux mesures, toutes deux restrictives : l'interdiction de certaines zones, objectifs désignés, par la Défense Nationale, pour les laboratoires fabriquant des produits vitaux, le veto concernant toute installation nouvelle et même toute extension dans l'agglomération parisienne. L'incidence des textes récents prend toute sa valeur lorsque l'on constate que près de trois laboratoires sur quatre se trouvent concentrés autour de Paris. Ailleurs, aucun problème, sinon dans le détail ; les règlements d'urbanisme par exemple, insalubrité, danger, bruit, qui s'adressent spécialement aux usines chimiques, à une fraction seulement des entreprises.

Telles sont, dépouillées, les directives que le législateur impose à la pharmacie. Contrôle de bout en bout et dont nous suivrons les manifestations, sous tous ses aspects, depuis le moment où le médicament est conçu jusqu'à celui où il est administré. Il a son intérêt aux yeux de l'économiste et constitue sans doute un des aspects les plus originaux de la géographie juridique et administrative, ne serait-ce que par les modalités aboutissant à la répartition des officines et répondant à cette donnée fondamentale : un pharmacien à proximité.

## ORGANISATION DE LA PHARMACIE COMPOSANTES ADMINISTRATIVES ET PROFESSIONNELLES

Hier, les brevets royaux et la corporation, aujourd'hui les circonscriptions sanitaires et les chambres syndicales, toujours le même objectif : la Santé Publique ; mais la conception moderne de la res publica et de l'économie a teinté la pharmacie, beaucoup plus que d'autres activités, de structures propres, étatiques d'une part, privées d'autre part, que domine un ordre moral.

## Les circonscriptions sanitaires

Institution déjà ancienne, puisque centenaire, l'Inspection de la Pharmacie, s'effectue dans le cadre de seize régions, récemment remaniées afin de les faire coïncider avec les circonscriptions sanitaires et le découpage de la Sécurité Sociale. On y retrouve des ensembles traditionnels : Nord-Picardie, Normandie, Orléanais, Centre-Ouest, Sud-Ouest, Région Toulousaine, Provence, Région Lyonnaise, Bourgogne-Franche-Comté, Alsace, Lorraine, Champagne, Ile-de-France. D'autres le sont beaucoup moins : la Bretagne, amputée du Morbihan et grossie de la Sarthe, ou encore l'Auvergne étendue jusqu'à Mende, alors que l'Aveyron, demeure rattaché, normalement, à Montpellier. De toutes façons, il faudra que ces zones, telles quelles ou redessinées, s'inscrivent dans les grandes unités de base, objet de la refonte administrative actuellement en cours. Nommés, les inspecteurs ne peuvent exercer et sont choisis parmi les personnalités de valeur scientifique éprouvée. Appuyée par un double rapport destiné au Préfet et au Doyen, leur action s'effectue, au sein de la région, dans chacun des départements qui la composent. Ils sont assistés d'un adjoint.

Beaucoup plus jeune, le Service Central de la Pharmacie, coordonne, auprès du Ministère de la Santé Publique et de la Population, outre l'inspection, toutes les questions de son ressort : législation, contrôle à tous les échelons et dans tous les secteurs, plus particulièrement les stupéfiants, les produits toxiques et dangereux. Dans ses attributions figurent également, rôle non moins important, les liaisons avec les autres administrations intéressées, Travail, Sécurité Sociale, Affaires Economiques principalement, d'une part, avec le corps médical et surtout les représentants de la pharmacie d'autre part.

## Structures et organisation professionnelle

Un vaste tableau, dont chaque partie sera examinée en temps et lieux, ne suffirait pas à réunir et à détailler les divers rouages qui accompagnent et conduisent un seul des très nombreux produits pharmaceutiques, de sa gestation à sa délivrance au public. Ils se chevauchent fréquemment et la chaîne témoigne à chaque pas d'un haut degré de technicité. Ses grandes lignes <sup>1</sup> :

### — La production :

*hors pharmacie*, il faut se pénétrer de l'exclusive qui concerne les drogues simples, les produits chimiques, les objets de pansement, à l'état de matière première pure et livrée en « vrac ». Exemples : la pénicilline non spécifiée, l'acide acétylsalicylique ;

*dans le secteur « Santé Publique »*, la droguerie d'abord (galénique comme chimique), les sérums et vaccins, les pansements préparés, les médicaments spécialisés ensuite, pour la fabrication desquels on distingue six nuances :

- trois, techniques : spécialités, produits sous cachets, médicaments d'officine ;
- trois, économiques : laboratoires intégrés, exclusifs, fabricants-détaillants.

### — La distribution :

entièrement incluse dans le secteur précédent ;

— *au stade du gros*, un premier circuit approvisionne les laboratoires en matières premières non conditionnées. Ces dernières, plus la droguerie et les spécialités sont distribuées ensuite par l'intermédiaire soit des dépôts des fabricants, soit par des répartiteurs, voire même directement (ainsi certains vaccins) ;

— *au stade du détail*, officines, médecins propharmaciens, pharmacies mutualistes et hôpitaux reçoivent, préparent éventuellement et détaillent médicaments spécialisés, produits de droguerie, sérums et vaccins ainsi que les remèdes à usage vétérinaire.

Une semblable imbrication de l'économie et des techniques, sous la sauvegarde de la Santé Publique, suppose une harmonisation et une organisation professionnelle, elle-même a fortiori très compartimentée. Elle se situe à l'échelon des Chambres Syndicales, dans l'orbite du Conseil National du Patronat Français. Leur rôle : veiller au bon fonctionnement de toutes les structures pharmaceutiques,

<sup>1</sup> (177).

aux besoins de leurs ressortissants et à leurs intérêts. Elles doivent être régulièrement consultées sur tous les points relevant de leur compétence, depuis la réglementation de la vente jusqu'à l'élaboration des Plans de Modernisation. Leur mission, confraternelle, ne s'arrête pas là ; il s'y ajoute : formation professionnelle, conseils pratiques, centres de documentation et d'information, devenus indispensables en raison de la complexité même de l'organisation de toutes les branches d'activités.

Les fabricants sont groupés en une Chambre unique, avec quelques délégués régionaux sans compétence administrative. Chambre unique également pour les droguistes. Inversement et à l'image même du réseau qui recouvre la France, l'Association Générale Intersyndicale des Pharmaciens d'Officine comporte toute une hiérarchie à deux échelons : régional et départemental, à laquelle il faut adjoindre, pour l'ensemble du pays, les Mutualistes et les Grandes Pharmacies.

## L'Ordre

Son statut étant contemporain du Consulat, la profession n'avait plus une structure exactement compatible avec l'état de fait au moment où se déclenchent les hostilités, ouvrant la crise nationale de 1939-1945. Mestre l'analyse ainsi <sup>1</sup> : avant tout homme de science, le pharmacien exerce désormais son métier dans une sphère où, sous l'influence notamment du capitalisme, l'économie a, en évoluant très vite, bouleversé les données traditionnelles de ses activités. Il vient s'y ajouter, depuis quelques années, des éléments de démoralisation : la pléthore des diplômés, et d'incertitude dans l'orientation : le laboratoire ou l'officine.

Le mieux serait d'édifier un Ordre Moral, plutôt que de renforcer le syndicalisme qui a ses préoccupations particulières, elles-mêmes compartimentées. De cette idée découle l'ordonnance de mai 1945. Doté d'un Conseil National et de Conseils Régionaux, l'Ordre des Pharmaciens comprend quatre sections <sup>2</sup> : A. Officines. B. Fabricants de produits spécialisés. C. Droguistes et répartiteurs. D. Autres catégories.

L'Ordre assure le respect des devoirs professionnels, coordonne les divers secteurs de la pharmacie, la représente auprès des Pouvoirs Publics, assure entraide et assistance ; par-dessus tout, il arbitre et au besoin sanctionne, veillant à l'honneur et à l'indépendance de la profession ; il est unique et groupe tous les pharmaciens puisque

« nul ne peut exercer, s'il n'est inscrit sur un des tableaux <sup>3</sup> ».

La deuxième révolution industrielle, bousculant l'œuvre de plusieurs siècles, a engendré le laboratoire-entreprise et modifié l'aspect des officines, l'une comme l'autre connaissent, selon F. Prévot ; « dans le monde contemporain les nécessités et les vicissitudes de toute activité industrielle et commerciale ; elles restent basées sur l'homme, le pharmacien. Nous voyons là une des causes fondamentales de leur expansion <sup>4</sup>. »

<sup>1</sup> (63).

<sup>2</sup> La question de la section E (Outre-Mer) est subordonnée à celle de l'organisation de la Communauté Française.

<sup>3</sup> (63).

<sup>4</sup> (207).



*DEUXIÈME PARTIE*

L'ANNOBLISSEMENT DE LA MATIÈRE PREMIÈRE





Digitale pourpre  
dans les Vosges  
Cliché Duquesnois

Fermeture automatique des ampoules

Cliché Roche



Une pharmacie moderne, à Paris Collection O.C.P.

Culture de la jusquiame, à Etrechy

Cliché Dausse



Séchoir à  
Etrechy

Cliché Dausse



Atomiseur  
à Ivry

Cliché O.D.F.

*Du champ à la ferme et à l'usine*

La pharmacie tire ses produits de base des trois règnes de la nature, qu'elle a mis historiquement et qu'elle met encore aujourd'hui, inégalement, à contribution : ainsi, les végétaux — exemple : le pavot à opium —, les minéraux — exemple : les sels de bismuth —, les animaux — exemple : les hormones —. D'abord empiriques, le choix de la matière première et la préparation des médicaments sont devenus progressivement, puis à un rythme de plus en plus accéléré, scientifiques ; à tel point qu'après avoir tiré des plantes la quintessence, ou à peu près, la thérapeutique s'est peu à peu éloignée de la nature, dans les formes très élaborées que nous a proposées l'organo-synthèse et qu'elle nous offrira sans doute encore dans un proche avenir. Quel que soit le cas, la matière apparaît améliorée sous de multiples aspects.

## VALORISATION TECHNIQUE

Comme les peuples, partis initialement du stade de la cueillette et de la déprédation pour accéder à celui de l'économie planifiée, la pharmacie a, au cours des siècles, pris le meilleur des ressources qui étaient mises à sa disposition, qu'elles proviennent d'arbres hauts de plusieurs mètres ou de micro-organismes, des plantations d'Indonésie ou des prairies canadiennes. L'homme a d'abord consommé les plantes fraîches, puis séchées ; isolées, puis mélangées. Il leur a ensuite trouvé un support : l'eau, l'alcool éthylique, des oléagineux, acquisitions de la pharmacie galénique. Il connaissait aussi la plupart des sels et quelques composés minéraux, lorsque, coup sur coup, l'extraction des alcaloïdes, la chimie organique puis, dernière venue, la biochimie, sont entrées en jeu, qui bouleversaient les conceptions existantes, soulevaient les plus grands espoirs, permettaient l'industrialisation.

Cette évolution, coupée de révolutions dans chaque domaine, ne s'est pas faite en un jour, sans tâtonnements, sans investissements de capitaux dans une formule, sans désillusions. Elle n'aurait, en tout cas, pas pu s'accomplir sans ingénieurs, sans chercheurs, sans savants, bienfaiteurs de l'humanité. Jusqu'où pourra-t-on, telle est la question actuelle, reporter la limite de nos investigations ? A-t-on percé tous les secrets, épuisé tous les éléments gardés jalousement par la nature ? Après les avoir découverts, améliorés, remplacés par des corps nouveaux, fabriqués de toutes pièces, sans aucun support, n'y revient-on pas, au moins partiellement, la priant de nous fournir, par exemple, pour la synthèse de la cortisone, et le strophanthus des forêts de l'Afrique Noire et l'arsenic du sous-sol de la France ?

Le caractère scientifique des médicaments, leurs propriétés et les conditions dans lesquelles ils peuvent être prescrits et administrés, exigent qu'ils soient diffusés, en raison de leur complexité et de la multiplicité des indications thérapeutiques. Il en résulte une sorte d'annoblissement, sur le plan intellectuel, auquel s'emploient nombre de publications à usage du corps médical, des professionnels et, dans certaines limites, du public.

## VALORISATION PAR LA RECHERCHE

En matière de Santé Publique, toute novation, dûment agréée, est une victoire sur la matière, depuis la simple amélioration apportée à la composition d'une spécialité jusqu'à l'isolement d'un principe dont on ne voit pas encore toute la portée, jusqu'aux plus sensationnelles découvertes de Pasteur et de Fleming. Sans recherche, pas de progrès ; or, celui-ci s'accélère. Autrefois, chaque siècle allongeait la liste des médicaments d'une unité ; au cours du XIX<sup>e</sup> siècle, la périodicité fut réduite à une décade, puis à une année. Il y a une cinquantaine d'années, chaque trimestre apportait une formule de plus. Depuis

lors, la pharmacie a progressé à pas de géants, avec les arsenobenzols, les hormones, les vitamines, les sulfamides, les antibiotiques, les antihistaminiques... Simples têtes de liste d'ailleurs, puisque chaque année, depuis la fin de la seconde guerre mondiale, connaît un antibiotique plus puissant ou mieux armé contre telle affection, puisque chaque mois une spécialité voit le jour.

Et le rythme s'accélère... Tel laboratoire, à la tête de plus de cinquante produits purs, annonce que 50 % des substances mises en vente à la fin de 1955 ont moins de cinq ans ; tel autre, que 60 % du chiffre d'affaires est réalisé par des produits dont le doyen n'a pas douze ans ! Une industrie dynamique s'appréciera donc à la valeur des recherches qu'elle entreprend et qui se mesureront aux résultats.

## VALORISATION PAR LA QUALITÉ ET LA QUANTITÉ

De la matière première à la composition finale, la pharmacie requiert la qualité de tous produits qu'elle touche de près ou de loin : fraîcheur des plantes avant la stabilisation, huiles de première expression, sels minéraux raffinés, aptitude des chevaux à la sérothérapie. Pureté, conformité, normes très précises, observation de ces dernières, vérification, réclament un guide : somme des règles qu'a édictées chaque pays dans le cadre d'une « Pharmacopée Internationale ». Seule valable, la plus récente édition du « Codex » français<sup>1</sup> comprend tous les textes légaux, décrit le matériel indispensable et la liste détaillée, officielle, de toutes les drogues et de tous les médicaments, employés purs ou pouvant figurer dans la formule des spécialités, elles-mêmes soumises, en outre, à un visa particulier. Une commission habilitée révisé périodiquement le Codex et toute inscription nouvelle fait l'objet d'un arrêté publié au Journal Officiel : un nouveau volume tous les douze ans, un supplément tous les trois ans assurent la mise à jour, d'autant plus nécessaire que les découvertes s'accumulent. Bien que mention semblable en eut été faite à Tours en 1513, puis en Avignon vers 1570, la plus ancienne pharmacopée française remonte à 1573. Rédigée à Lille, elle précède d'un demi-siècle la Pharmacopea Parisiensis. En fait, la Révolution impose un code unique pour tout le pays et dont la première édition paraît, rédigée en latin, en 1818. Actuellement, elle ne mentionne pas plus de 1.200 produits différents.

Il faudrait ajouter, pour être juste, avant de clore le paragraphe de la qualité, celle que confère au médicament le conditionnement moderne ; revêtement extérieur peut-être, mais qui, contrairement à une opinion très répandue, n'est ni négligeable, ni superflu.

Economiquement, le passage de la matière brute à sa forme médicale lui confère aussi une valeur qui s'apprécie à la dose. Quelques exemples permettent d'en juger, qu'il suffira de rapprocher des prix de revient, déjà évoqués, pour apprécier le degré de transformation :

- les capsules de pavots à opium se comptent par tonnes ; l'opium brut par kilogrammes ; la morphine, selon le cas, par kilos, par grammes et par milligrammes ;
- l'acide acétylsalicylique s'administre à raison de quelques dixièmes de grammes à la fois ;
- la pénicilline : plusieurs centaines de milliers d'unités spéciales initialement, quelques milligrammes aujourd'hui puisque cet antibiotique s'évalue désormais ainsi, correspondent à un volume de l'ordre du cm<sup>3</sup>.
- les principes actifs, quelques milligrammes, ne représentent qu'un infime pourcentage des excipients, des supports : beurre de cacao, sucre, mucilages, chargés de les véhiculer ;
- l'acide ascorbique ou vitamine C, est livré pur, par une seule entreprise, à raison de 20 t par mois. Cette pondération représente, en contre valeur, 40.000.000 de comprimés et ampoules ;
- chaque année, plusieurs millions d'individus bénéficient, séparément, d'une infime fraction du tonnage total, industriellement spectaculaire, d'antibiotiques : 20 wagons de 10 t, de sulfamides, de quinine... et de nombre d'autres produits de premier plan ;
- chaque pharmacien (ils sont plus de 14.000) est appelé à débiter, quotidiennement une ou plusieurs des 20.000 spécialités sur la formule desquelles figurent un, deux, cinq constituants, sinon plus, eux-mêmes travaillés, dosés, démultipliés au préalable.

<sup>1</sup> (91).

## QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT ?

« Toutes substances, naturelles ou artificielles, chimiquement définies ou complexes qui, administrées à l'organisme malade, sont capables de le conduire vers la guérison. »

A partir de cette définition, exprimée par M. Mascré <sup>1</sup> en 1952, complétée très récemment par l'ordonnance du 4 février 1959 <sup>2</sup>, qui modifie en plusieurs points le Code de la Santé Publique <sup>3</sup>, la conception que l'on peut se faire d'un médicament dépend de l'angle sous lequel on le considère.

*La valeur thérapeutique* attire en premier l'attention et nous devons constamment en tenir compte : propriétés, indications, mode d'administration, ses conditions, effets, ensemble qui commande la consommation, c'est-à-dire la production et le marché. Celle-là dépend, dans des circonstances précises, de l'attitude du corps médical à l'égard du remède considéré.

Il est possible ensuite de distinguer d'autres catégories répondant à des préoccupations économiques :

— Selon l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques et les Professionnels, il y aura, au sein des industries chimiques, plus particulièrement, de la parachimie :  
d'une part, les *produits purs*, en « vrac », parmi ceux-ci : alcaloïdes, antibiotiques, composés organiques, leurs fabricants étant placés, hors Santé Publique, dans la position de fournisseurs ;  
d'autre part, les *laboratoires*, soit à activités multiples, soit orientés dans une ou l'autre branche : droguerie, produits biologiques, opothérapie, spécialités, produits vétérinaires ;

— adoptant un cadre semblable, l'Administration des *Douanes* distinguera, pour ses propres besoins, médicaments conditionnés ou non, spécifiés ou non, nuances qui ont leur importance puisqu'elles renseignent sur le mode de distribution à l'étranger ;

— au stade de la *répartition*, c'est-à-dire au sein de l'officine, les mêmes médicaments prendront un aspect sensiblement différent : à la spécialité viendront s'ajouter le produit « maison » composé par un pharmacien, conditionné par lui-même et vendu dans sa seule officine, le remède simple directement emballé par le détaillant et prélevé en petites quantités sur un stock, enfin la préparation magistrale.

Mais procédons par ordre : la matière médicale elle-même puise à toutes les sources de la nature, dans les trois règnes : plantes, minéraux, organismes vivants ; possibilités immenses, milliers de corps différents, préparés par des procédés différents, donnant des produits de base différents, et à fortiori des compositions encore plus variées. Autre classification aussi qui, des infusions aux principes actifs, des sels aux eaux minérales, de la biochimie à la synthèse organique, englobe un champ d'investigation, un domaine à l'échelle de la science et des techniques modernes, un espace qui s'étend à la terre entière.

<sup>1</sup> (191).

<sup>2</sup> (12).

<sup>3</sup> (9).





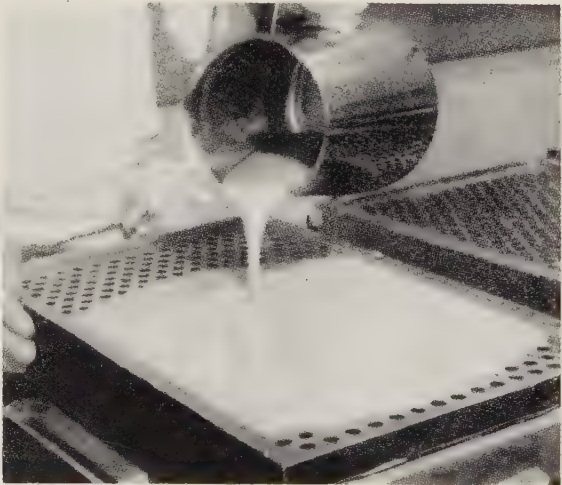
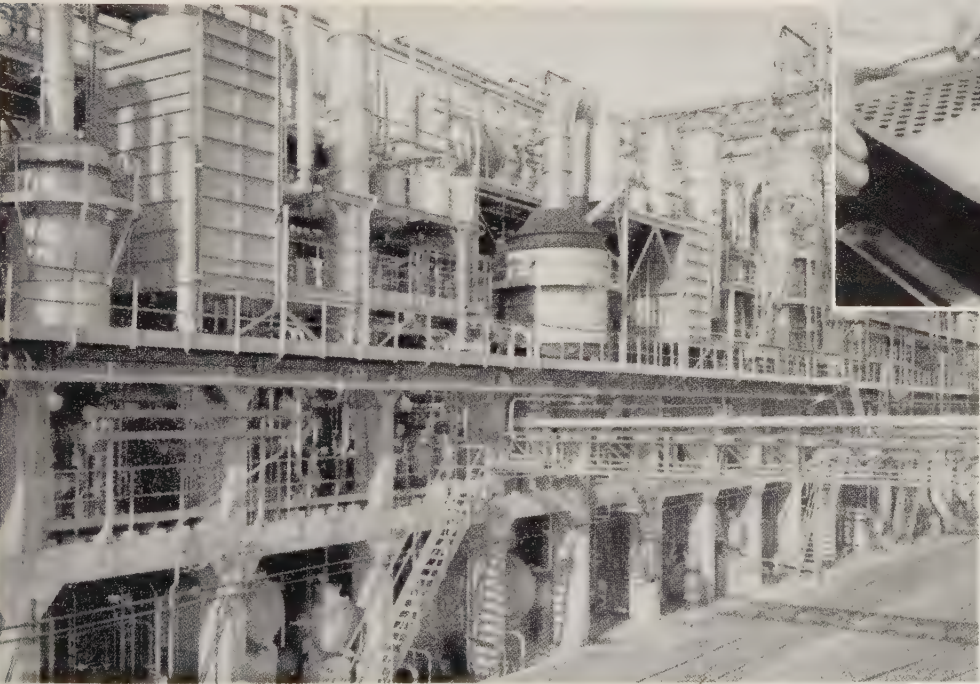
Culture du pavot à opium Cliché Soprodac



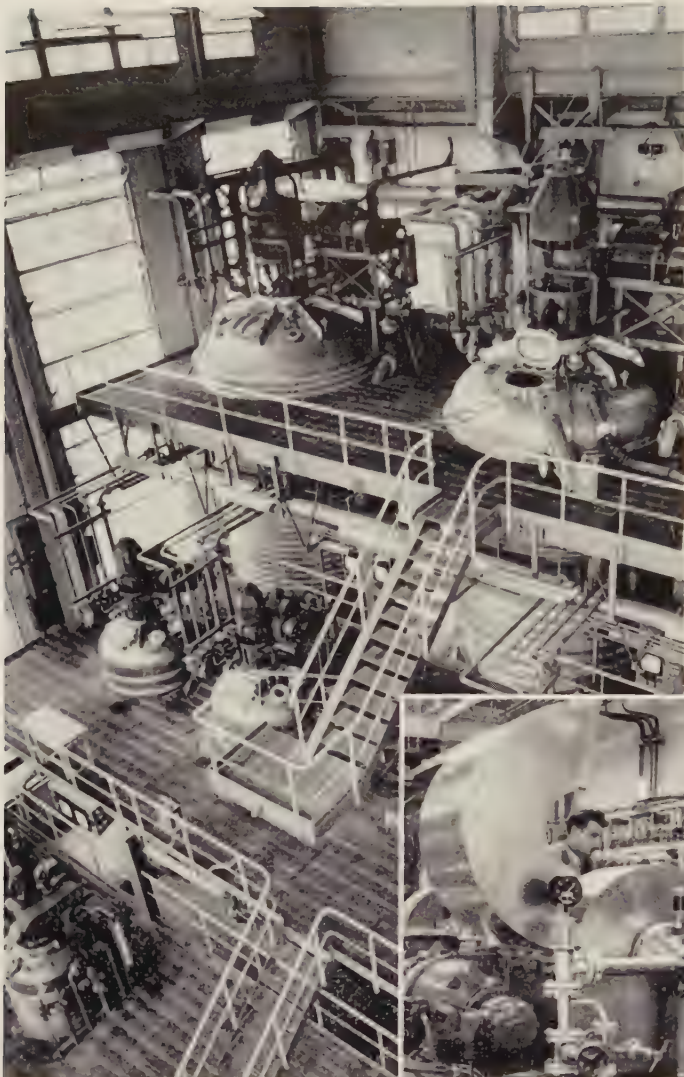
Collection Société Franco-Russe-Contact Publicis  
Récolte des goémons sur la côte bretonne

*Matières premières*

Phénol au cumène : Unité de fabrication à Roussillon d'Isère  
Collection Rhône-Poulenc



Beurre de cacao et coulée des  
suppositoires Cliché Toraude



*Unité de fabrication de la pénicilline  
à Romainville*

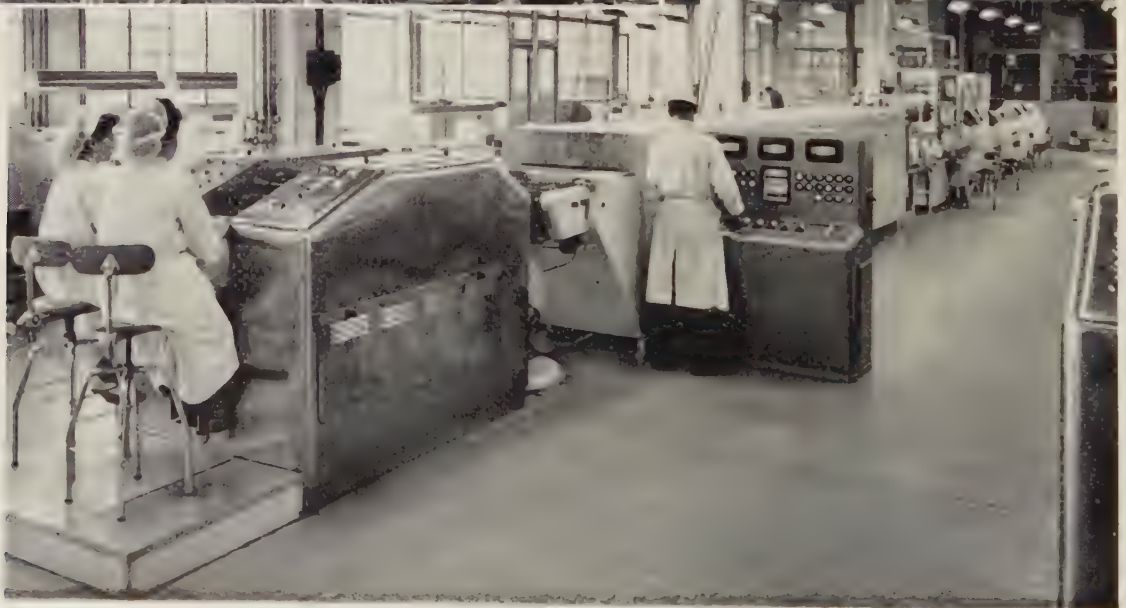
Clichés Roussel-Uclaf

Fermentation



Extraction à contre courant

Conditionnement : le four-tunnel



## CHAPITRE III

# LES PLANTES MÉDICINALES

### *Des infusions aux alcaloïdes*

« C'est la nature elle-même qui ouvre les voies. »

Hippocrate.

Le règne végétal a très longtemps joué un rôle prépondérant en médecine et en pharmacie. Fondée sur une expérience vieille comme le monde, la vertu des plantes leur confère aujourd'hui encore un regain d'actualité, bien que certains modes d'administration aient considérablement évolué avec le progrès technique. Il ne se passe pas de journée sans que l'on entende dire qu'elles sont dépassées, que telle hormone, tel médicament de synthèse sont plus efficaces. C'est probablement vrai, et pourtant elles conservent de nombreux partisans. Depuis quelques années même se dessine en France comme dans la plupart des pays un renouveau de la phytothérapeutique. Partie de la pharmacie galénique traditionnelle, cette dernière s'est, en effet, modernisée, a profité au maximum des acquisitions de la chimie extractive, a mis au point divers procédés de stabilisation et a, enfin, bénéficié du progrès des sciences agronomiques.

Toutes les pharmacopées indiquent plusieurs centaines de plantes en provenance de toutes les contrées du globe et croissant naturellement sous les climats les plus divers : digitale vosgienne, quinquina du Cameroun, hamamelis canadien. Quelle que soit leur origine, la France en consomme annuellement de 12.000 à 15.000 t<sup>1</sup> ; l'importation fournit le plus gros contingent, variant de 5.300 à 9.800 t par an depuis la fin de la seconde guerre mondiale ; on estime cependant que, sur ce total, 2.000 à 2.500 t pourraient être aisément procurées par la production nationale. Quelles en sont donc les limites ?

Notre flore est liée au milieu physique, à des conditions édaphiques qui, si nuancées soient-elles, prononcent des exclusives. L'introduction par paliers de certaines espèces s'est révélée inopérante ; d'autres ont réussi sur le plan scientifique, beaucoup moins brillamment lorsqu'il s'est agi de passer au stade de l'exploitation industrielle.

Les territoires tropicaux de la Communauté Française, auxquels s'étaient joints Indochine, Maroc et Cameroun, ont pris le relai, principalement pour plusieurs remèdes essentiels dont quelques puissances étrangères détenaient le monopole. Cela n'est pas suffisant. Nous sommes alors tentés d'acheter

<sup>1</sup> Plantes séchées, sauf indication contraire.

à l'extérieur, tantôt parce que les prix de revient y sont inférieurs aux nôtres, tantôt parce que la chimie de synthèse n'a pas encore trouvé, sinon la formule des corps recherchés, du moins le moyen de les fabriquer économiquement. Et nous continuons de demander à la nature des plantes auxquelles E. Perrot <sup>1</sup> a consacré sa vie, nous confiant une mission dont R. Paris <sup>2</sup> a, voici quelques années, rappelé toute l'importance.

## **L'Héritage de Quarante siècles et l'Influence de Galien**

Les plantes ont constitué, pour l'homme comme pour les animaux, les premiers remèdes. Bouvet rappelle, dans son Histoire de la Pharmacie <sup>3</sup>, que les Assyriens utilisaient la moutarde, la térébenthine et la jusquiame, que les Egyptiens savaient doser, faire macérer et bouillir les ingrédients : absinthe, aloès, fenouil et copeaux de cèdre, ces derniers étant considérés comme antiseptiques. La Palestine fournissait aux Hébreux, cumin, laurier, ricin et surtout le pavot. L'opium était également un remède courant en Chine, à côté de la noix de muscade et de la cannelle.

Au IV<sup>e</sup> siècle avant Jésus-Christ, les Grecs héritent de la plupart des connaissances des civilisations précédentes : les progrès qu'ils réalisent avec Hippocrate les conduisent déjà à une véritable spécialisation : vomitifs (ellebore et hysope), purgatifs (euphorbe et ricin), diurétiques (fenouil et asperge), vermifuges (fougère mâle), astringents (écorce de chêne), narcotiques (belladone, jusquiame et opium) enfin. Ils le doivent non seulement au développement de l'art médical et des sciences, mais encore à une situation géographique qui les place au contact de deux mondes, de deux milieux : méditerranéen d'une part, continental d'autre part.

Rome succède à Athènes, mais c'est d'Alexandrie que part le rayonnement de la pharmacie galénique dont l'influence se fera sentir jusqu'à nos jours. Au II<sup>e</sup> siècle avant Jésus-Christ, Galien y écrit effectivement plusieurs traités fondamentaux, classant les plantes, indiquant leurs propriétés et fixant nombre de compositions. La Gaule elle-même n'est pas tenue à l'écart ; les druides, qui conseillent d'abord le gui, le trèfle et la verveine, apportent à Rome la térébenthine ; plus tard, les monastères introduisent, dans la France naissante, les enseignements d'Hippocrate et de Galien, enrichissant une thérapeutique jusqu'alors basée surtout sur des remèdes populaires. Certains couvents, celui de Bourgueil par exemple, entreprennent la culture de la mélisse, du thym et de quelques plantes de réputation locale.

Cette collaboration entre les deux flores, l'une importée, l'autre récoltée sur place, s'accroît avec les Arabes qui, par les places du Caire et d'Alexandrie, transitent les drogues de l'Orient vers l'Europe où, parallèlement, l'herboristerie commence à se spécialiser et où Symphorien Champion, recommandant les espèces indigènes, s'élève contre l'importation. Une seconde offensive est déclenchée, avec la Renaissance, par les Portugais et les Espagnols qui, fournisseurs d'épices à prix d'or, rapportent du Nouveau Monde des plantes inconnues jusqu'alors et, parmi elles, les précieuses écorces de quinquina. Une étape est franchie, l'univers entier participe à l'enrichissement des pharmacopées.

Du XVI<sup>e</sup> au XVIII<sup>e</sup> siècle, les études scientifiques, assez longtemps reléguées au second plan, derrière les préparations connues ou mystérieuses, vont s'orienter vers la culture et les essais ; les jardins botaniques se multiplient ; Conrad Gessner mentionne la jusquiame à Venise, la camomille et la réglisse à Strasbourg. Au milieu du XVII<sup>e</sup> siècle, on peut voir, dans le jardin d'Houël, à Paris, plus de mille espèces différentes. Il semble que l'on ait désormais sous la main la plupart des éléments, sous toutes les formes connues, pour lutter, avec des plantes, contre les principales affections. Cependant, la valeur des remèdes galéniques est encore, au début du XIX<sup>e</sup> siècle, très inégale, lorsque sous l'influence de la chimie l'extraction des alcaloïdes et des glucosides ouvre très largement la porte à des perspectives jusqu'ici insoupçonnées.

## **L'Extraction des Principes Actifs**

Epuration, maniabilité, et surtout activité accrue, tels furent les objectifs de la recherche, sanctionnée par des découvertes considérables, sur l'isolement des principes cristallisés contenus dans des plantes médicinales déjà fort appréciées. Car leurs mérites étaient presque toujours sous-estimés avant que l'on ne parvienne à déterminer les substances qui en décuplent le pouvoir.

<sup>1</sup> (132).

<sup>2</sup> (131).

<sup>3</sup> (2).

Selon Li-Schieh-Chen<sup>1</sup>, les Chinois utilisaient l'opium trente-six siècles avant Jésus-Christ ; les Arabes et les Vénitiens le comptaient au Moyen Age parmi les produits réputés comme étant une des meilleures monnaies d'échanges, mais il faudra patienter jusqu'en 1804 pour connaître, grâce à Derosne et à Courtois, les propriétés analgésiques de la morphine et le moyen de l'obtenir. Avant cette date, l'opium, somnifère et calmant, était prescrit en sirops et en pilules.

Quelques années plus tard, Pelletier et Caventou placent les alcaloïdes tout en tête de l'actualité avec la quinine, tirée des écorces fébrifuges du quinquina que l'Ancien Continent importait du Nouveau Monde depuis près de deux siècles. Jusqu'alors, décoctions, vins et teintures constituaient le seul traitement, mais ses effets, bien qu'atténués, étaient pourtant jugés considérables à l'époque.

Il s'agit là d'un tournant. Que le cours de l'histoire fut changé par l'intervention de la seule quinine, rien n'est plus évident, et les contemporains ne soupçonnèrent pas, au moins jusqu'à la conquête de l'Algérie, la portée réelle de la découverte. Autre conséquence : l'introduction de procédés chimiques destinés à provoquer l'enrichissement des plantes constitue en soi une rupture avec les méthodes habituelles, un dépassement. Une telle conversion suppose la création d'ateliers, une semi-industrialisation, prélude à la séparation entre l'officine et la droguerie, entre le détaillant et son fournisseur attitré. Bientôt, dans une dizaine de petites usines employant des pharmaciens-chimistes, l'extraction va se poursuivre avec l'émétine (1819), issue de l'ipéca, avec l'atropine (1833), de la belladone, puis la codéine (1852), de l'opium et la cocaïne (1859), de la coca.

L'industrie chimique s'en emparera progressivement, ses visées portant sur trois points essentiels :

— quel est le jeu exact des alcaloïdes dominants, pour chaque espèce ?

— libérer, lorsque cela est possible, la France des soucis de l'approvisionnement, la plupart des plantes ne pouvant être cultivées sur son sol ; elles ne poussent même pas toujours, avec un rendement acceptable, dans les régions chaudes de la Communauté Française ; marché coûteux au surplus et très, souvent influencé par des monopoles internationaux.

— dans cette intention, trouver, grâce à la synthèse organique, des substances encore plus efficaces et mieux supportées par l'organisme. Les grands pays industriels s'y sont employés et la stovaine vit le jour, chez nous au début du XX<sup>e</sup> siècle. Les cinq dernières années devaient être décisives ; en 1952 il n'y avait encore que treize stupéfiants de synthèse ; en 1956, ils étaient trente-deux, dont deux au moins livrés en quantités importantes : la méthadone et la péthidine dont les Etats-Unis se réservaient, pour leur propre usage, 9 t, sur une consommation mondiale de 136 t. La part de la France est beaucoup plus modeste, mais non négligeable : 300 kg fabriqués en 1952, 395 kg en 1956, la consommation ayant augmenté régulièrement de 208 à 303 kg.

Nous sommes d'ailleurs bien renseignés sur la production et le commerce des alcaloïdes figurant au tableau B de la pharmacopée et qui groupe les stupéfiants. En raison de leur nature et des dangers qu'ils présentent, ces produits sont soumis, depuis la convention de 1931, au contrôle d'une Commission Internationale, aux travaux de laquelle participent soixante pays. Les sessions font l'objet de publications régulières, statistiques à l'appui. Notons, qu'à l'époque, l'entrée en vigueur de cet accord eut pour effet de mettre un frein aux échanges, c'est-à-dire pour la France surtout à ses exportations, si bien que les laboratoires s'en ressentirent durant quelques années<sup>2</sup>.

Commerce extérieur toujours fort actif d'ailleurs puisqu'il porte aussi bien sur des sels valorisés que sur des matières premières que la France doit acheminer de contrées lointaines. Mais, chaque chose en son temps ; replaçons au préalable les alcaloïdes et les hétérosides dans leur véritable cadre phyto-géographique, celui de l'ensemble des remèdes végétaux, commençant par celui de notre pays.

## LA PRODUCTION MÉTROPOLITAINE

### QUELQUES PLANTES MÉDICINALES

Il ne peut être question de les passer toutes en revue, même celles au nombre de deux cent cinquante environ qui sont inscrites au Codex. Certaines d'ailleurs ont été délaissées, plusieurs remises en honneur. Les unes croissent naturellement en tous lieux, les autres sont circonscrites à certaines aires

<sup>1</sup> (1).

<sup>2</sup> (93).

géographiques, correspondant à des conditions de sol, d'altitude, de climat. Ici, la cueillette est encore rentable, là de vastes exploitations agricoles pratiquent la culture en grand, y compris celle des espèces transplantées récemment ou depuis plusieurs siècles. Autant de types, autant de cas particuliers, autant de destinations.

### Récolte possible en toutes régions

*Trois plantes à infusion :*

*Camomille romaine* (production moyenne : 50 à 80 t/an. Importation : 0-20 t<sup>1</sup>)

Composée vivace ou annuelle, originaire des pays tempérés d'Europe et d'Asie, la camomille se plaît à toutes les expositions, préfère les sols frais et légers, siliceux, schisteux, pas trop argileux, bien fumés et préparés (engrais de fond : phosphates et potasse). Multipliée par éclatement du pied, elle se plante en lignes espacées de 60 cm environ, à raison de 50 à 60.000 par hectare, et peut succéder aussi bien au blé qu'au tabac ou à la betterave. Durant trois années, les capitules blancs sont cueillis, de juillet à septembre, à la main, soit par une collecteuse qui fournit des fleurs de premier choix mais à un prix de revient élevé, soit au moyen d'un peigne à aïrelles, pour la deuxième qualité seulement. Il faut donc une main-d'œuvre nombreuse et surtout patiente. Le rendement en capitules séchés peut varier de 700 à 2.000 kg par hectare, d'autant plus qu'il faut éviter leur noircissement, grâce à des claies disposées dans des greniers bien aérés, mais placés autant que possible à l'abri de toute humidité. Fébrifuge, antispasmodique et stomachique, infusée dans les proportions de deux pincées par litre d'eau, la camomille romaine est très renommée en médecine populaire. Les épïcêtres de la culture se situent dans le Nord, près de Valenciennes, dans le Morbihan et en Anjou, autour de Chemillé où elle occupe plusieurs centaines de champs de quelques ares. Si besoin est, la Belgique comble le déficit.

*Menthe* (production 50 à 100 t Export. : 5 à 10 t)

Labiée vivace, la menthe recherche les terrains frais, mais pas marécageux, les limons de plateaux bien drainés ou les alluvions calcaires peu profondes. Il existe deux variétés médicinales, la menthe verte et la menthe poivrée, dite de Mitcham. Spontanée autour des habitations, cette dernière serait, selon E. Perrot, le résultat d'un croisement entre la première et la menthe aquatique. Elle est de beaucoup la plus estimée. Stomachiques, les feuilles fournissent d'abord une tisane, ensuite un alcool de la série terpénique, le menthol, employé comme anesthétique, enfin, une essence aromatique avec laquelle, par exemple, on parfume les dentifrices. Reproduite par rhizome, plantée en novembre avec un apport d'azote (100 kg/ha, ) la menthe est cultivée un peu partout, mais plus particulièrement en Ile-de-France et en Anjou où l'on pratique deux coupes au cours des mois de juin et d'août. Le rendement : 20.000 kg/ha, ce qui correspond à 20 ou 30 kg d'essence.

*Tilleul* (production : 300 à 400 t Import. d'Italie, des Pays-Bas  
et de Tchécoslovaquie : 100 à 300 t)

Plus répandu encore que la menthe, le tilleul manque très souvent sur le marché, parce que l'on a renoncé à la cueillette des bractées, lente et onéreuse. Multiplié industriellement par boutures en pépinières, l'arbre fleurit après une douzaine d'années. La consommation est assurée jusqu'à concurrence de 60 % à 75 %, par le Dauphiné et la Provence où de véritables plantations ont été organisées, notamment en Avignon, aux environs de Carpentras, appellation de qualité. Le marché national : Buis-les-Baronnies.

L'infusion est évidemment un des modes d'administration les plus simples. C'est pourquoi nous le retrouvons, très employé, en pharmacie galénique. A côté de la camomille, de la menthe et du tilleul, cette dernière fait encore appel à beaucoup d'autres plantes qui fournissent tantôt des décoctions, tantôt des teintures ou des extraits. Leur extrême variété, notamment dans l'action, nous incite, suivant en cela l'exemple d'E. Perrot, à les mentionner dans l'ordre alphabétique.

<sup>1</sup> (131).

## Diversité

### *Armoise* (prod. 10 t Import. 10 t d'Italie)

Appartenant à la famille des composées, où figure aussi l'absinthe, l'armoise est récoltée en tous lieux, pour sa feuille antispasmodique, mais aussi pour les capitules de certaines espèces, semencra, qui contiennent un principe actif, la santonine, conseillée contre les oxyures.

### *Bourdaine* (prod. 40-80 t Import. 80-100 t de Pologne, et de Yougoslavie)

Arbrisseau commun dans les bois, au bord des ruisseaux ou dans les haies fraîches, la bourdaine fait l'objet d'aménagements forestiers, à l'abri de la haute futaie de chêne et de hêtre, dans quelques zones d'élection de la Bresse, de la Dombes et de la Cote-d'Or. Son écorce est purgative.

### *Lin*

Fibre textile, oléagineux estimé en peinture, le lin intéresse la pharmacie par sa graine, recouverte d'une couche mucilagineuse, émolliente ; on s'en sert principalement comme cataplasme.

### *Maïs* (prod. : 5 à 10 t de stigmates)

Base de plusieurs produits de régime, le maïs est également inclus dans des boissons diurétiques, confectionnées dans le Sud-Ouest ou en Bourgogne. Par ailleurs, la biochimie en réclame de plus en plus, pour composer les bouillons de l'industrie de fermentation.

### *Fougère mâle* (prod. 20 à 40 t)

Les vermifuges, excellents contre les helminthes et surtout contre le ver solitaire, font une large consommation de rhizomes. La fougère se rencontre, spontanée, sur les sols argilo-siliceux ; un arrachage suffit, mais les gîtes naturels se raréfient. Il a fallu, en conséquence, l'introduire dans les exploitations de l'Île-de-France.

### *Mauve* (prod. 6 t Import. 25 à 30 t de Belgique)

La fleur et la feuille sont utilisées en quantité à peu près égales, la première sous forme de tisanes pour combattre les affections respiratoires, la seconde, en cataplasmes, pour adoucir les inflammations. Cultivée à Valenciennes, la grande mauve requiert des sols profonds, frais, et beaucoup de fumier. Fragile, elle doit être protégée contre les rigueurs de l'hiver, par exemple au moyen de paillons. La contenance d'un hectare : 10 à 13.000 pieds donnant chacun 150 à 200 kg de fleurs.

### *Moutarde.*

Les graines de cette crucifère, abondante dans les plaines eurasiatiques, renferment un hétéroside qui donne naissance, par hydrolyses enzymatiques, à une essence rubéfiante qui ne préexiste pas dans la graine. Avant d'appliquer le sinapisme, il faut deshuiler et pulvériser afin d'assurer une meilleure conservation. A l'état spontané, la moutarde pousse sur les rives des canaux d'irrigation, dans les Deux-Sèvres ou en Vendée. Mais les variétés les plus demandées proviennent de l'Alsace et de la Sicile. Le rendement : 15 à 20 hl par ha.

### *Ortie piquante* (prod. 10 t Import. 10 t de Yougoslavie)

Commune, envahissante même, l'ortie semble a priori facile à cultiver. Il n'en est rien et seule la Suisse a réussi à en faire venir sur des surfaces relativement importantes, bien supérieures à celles dont nous disposons en Auvergne, en Bourbonnais et dans le Cher. Autre impératif : pour que l'ortie, une des meilleures matières pour la chlorophylle, soit exploitable industriellement, il faut aussi que l'usine de transformation se trouve à proximité immédiate des champs.

*Persil* (prod. 5 à 10 t)

Alors que la tige et les feuilles entrent dans l'alimentation comme condiment, les fruits, recueillis à Maisse, en Ile-de-France, à Dun-sur-Auron, dans le Cher, ou à Saint-Rémy-de-Provence, sont destinés à l'extraction de l'apiol, médicament contre l'hypertension.

*Sauge* (prod. 25 t Import. 20 à 40 t d'Espagne)

Herbe sacrée de Charlemagne, la sauge officinale à fleurs violettes pousse spontanément dans les terrains secs du Bassin Parisien, du Centre et du Sud-Ouest. Tonique, la feuille est recommandée dans les accès de sueurs phthisiques.

On devrait allonger considérablement la liste, qui n'a d'ailleurs pour but que d'évoquer la richesse en plantes médicinales de toutes les régions de la France. On pourrait encore citer : la fleur de l'*artichaut* (60 t, foie), l'*asperge* (20 t, diurétique), la fleur de l'*aubépine* (50 à 70 t), les rhizomes du *chien-dent* (5 à 10 t import. 40 à 80 t d'Italie et de Yougoslavie, apéritifs et légèrement diurétiques), les feuilles de *muguet* (15 t, tonocardiaque), la *pensée sauvage*, cueillie en Auvergne et cultivée à Milly (10 à 20 t, laxative), les *queues de cerise* (3 t Import. 50 t d'Italie, diurétique populaire), les feuilles de *ronce* (3 à 5 t), le rhizome de la *saponaire* dépurative, herbacée des alluvions fraîches, aux gîtes trop dispersés, l'écorce de *saule* (20 à 30 t), fébrifuge à un moindre titre que le quinquina, mais présent dans toutes les campagnes, le *sureau* (2 à 3 t), astringent et même la *violette*, recherchée autrefois pour ses qualités officinales seulement. Portée au Codex pour son essence, mais aussi pour ses feuilles émétiques, elle fait toujours partie, pour 4 à 5 t par an, de l'herboristerie et de la droguerie pharmaceutique.

## Localisation

La France se trouvant au contact des influences océaniques, continentales et méditerranéennes, combinées avec des sols et un relief changeant d'une région à l'autre, plusieurs espèces trouvent leur optimum dans une zone géographique, d'ailleurs assez lâche, plutôt que dans une autre. Ceci est relatif, car les techniques modernes permettent désormais aux fermes spécialisées de la droguerie pharmaceutique d'atténuer encore les effets de la phytogéographie, aidant des plantes très différentes à cohabiter.

## Affinités océaniques et semi-continentales

*Aulnée* (prod. 4 à 5 t Import. 20 à 40 t de Belgique)

Composée vivace de 1 m de haut, cette herbe pousse à l'état sauvage dans les bois et les près humides de l'Est et Centre. Elle est cultivée aussi bien aux Pays-Bas qu'à Montbrison, mais elle se raréfie et disparaît aux abords du Bassin Méditerranéen. La souche et la racine renferment un glucide, l'inuline, et une huile agissant contre l'atonie du tube digestif ou, ajoutée à l'axonge, contre les dartres, et à des produits vulnérinaires, contre la tuberculose.

*Bardane* (prod. 15 t Import. de 0 à 10 t de Belgique et des Pays-Bas)

Autre composée, bisannuelle, la bardane officinale possède une racine pivotante ancrée dans les sols profonds, argilo-calcaires et fertiles. Pour éviter un arrachage pénible, encore pratiqué en Auvergne, elle a été introduite à Milly et à Etrechy. La racine et les feuilles sont dépuratives.

*Guimauve* (prod. 30 à 40 t Import. 5 à 10 t)

Spontanée des Deux-Sèvres à la Belgique, préférant les prairies humides et les fossés des régions maritimes ou marécageuses, la guimauve intercalée avec la betterave, est cultivée en Flandre, près de Valenciennes, dans des terres pas trop sèches, pas trop légères, pas trop argileuses. A Quarouble, plus de cent « tourailles » ou chambres à dalles percées permettent le séchage des racines émollientes ; le rendement : 1.600 à 2.000 kg par hectare.

*Marron d'inde* (prod. 400 t frais <sup>1</sup>)

Non comestible, à l'inverse du châtaignier, par suite de la présence d'un glucoside toxique la graine de ce marronnier est stabilisée et, sous forme d'intrait, s'emploie dans les affections veineuses. Le ramassage, effectué au début de l'automne dans le Bassin Parisien et en Auvergne, couvre les besoins.

*Valériane* (prod. 50 t Import. 50 t de Belgique)

Rustique, aimant les sols humides et marécageux, riches en débris organiques, peu calcaires, la valériane préfère l'ombre et craint les étés secs. L'Est en fournit quelques tonnes, mais les fermes d'Etrechy et de Milly, intensifiant la production, ont réussi à obtenir, par hectare, de 25 à 30 t de racines. Antispasmodique, « l'herbe aux chats » figure toujours parmi les meilleurs calmants et les principaux intraits.

### **Espèces montagnardes et submontagnardes**

*Adonis vernalis.*

Tonicardiaque, cette renonculacée parsème les terrains siliceux ombragés, à l'altitude de 800 à 1.000 m, depuis les Balkans jusqu'au Nord de l'Espagne. En France, on la rencontre surtout dans les Cévennes.

*Angélique* (racine : 5 t Fruit, 4 t Import. 15 t et 6 t de Belgique et des Pays-Bas)

Son aire d'extension : les montagnes basses du Nord et du Centre de l'Europe en milieu humide. L'archangélique officinale, ou de Bohême, contient une huile arômatique. En Auvergne, dans les régions lyonnaise et parisienne, un hectare produit de 1.000 à 1.200 kg de fruits, soit environ 70 à 80 hectolitres d'elixir stomachique.

*Arnica* (prod. 6-8 t Import. 10 à 15 t d'Italie et de Yougoslavie)

Herbe vivace des sols siliceux des Alpes, du Cantal, des Vosges et de la Sologne, l'arnica ne compte pas moins d'une centaine de variétés dans les massifs granitiques, froids ou tempérés, de l'hémisphère nord. Quelques plantations, en zone subalpine, donnent 1.000 à 1.200 kg de capitules pour 150.000 pieds à l'hectare. La teinture, vulnéraire populaire, est d'usage courant en homéopathie.

*Busserole* (prod. 5-8 t Import. 15 à 25 t)

Appelée aussi uva-ursi ou raisin d'ours, la busserole forme de petits arbrisseaux, étalés sur les rocailles des Alpes et du Massif Central et enfonçant leurs racines dans la terre de bruyère.

*Frêne* (prod. 50 à 100 t)

Arbre de la famille des oléacées, le frêne des alluvions fraîches et légères des vallées ou des gorges fournit ses feuilles.

*Gentiane* (prod. 200 à 400 t)

Commune sur les terres décalcifiées, dans les prairies de l'Auvergne, des Alpes, du Jura et des Vosges, la gentiane jaune était très recherchée, aux XVII<sup>e</sup> et XVIII<sup>e</sup> siècles, avant la découverte de la quinine, comme antidote de la malaria. Elle figure aussi parmi les antiscorbutiques et les boissons tonifiantes.

*Serpolet* (prod. 20 t)

Cette labiée diurétique, que l'on rencontre dans les chemins stériles, est encore ramassée en Auvergne et dans le Dauphiné.

<sup>1</sup> Certaines estimations avancent le chiffre de 1.000 t L'appréciation de R. Paris semble, de toute façon, inférieure à la consommation réelle de la période 1950-1955. (135)

## Contribution du midi méditerranéen

Ces régions ont leur flore propre, toute de lumière et de chaleur. Cependant, si l'on veut mesurer à sa juste valeur l'apport qu'elles représentent pour la pharmacie, il convient de franchir la mer et même les frontières de la Communauté Française. Car nous avons tantôt implanté, tantôt favorisé le développement d'espèces officinales en Afrique du Nord, pour des raisons d'ordre économique beaucoup plus que climatique, et nous les retrouvons aujourd'hui sur les deux rives de la Méditerranée.

*Ballote* (prod. 10 à 15 t Import. d'Afrique du Nord, d'Espagne et d'Italie)

Herbacée à l'odeur fétide, la ballote ou marrube noir existe à l'état sauvage en Provence, où l'on cueille les feuilles et les tiges, pour les utiliser comme fébrifuges et dans les affections des voies respiratoires.

*Hysope* (prod. 8 à 10 t Import. 5 t)

Sous-arbrisseau spontané en Provence, l'hysope demande des terrains calcaires, perméables, pierreux, s'échauffant rapidement. Ces conditions ne sont pas exclusives à la Provence qui se livre au ramassage des sommités fleuries, excitantes et toniques.

*Lavande* (prod. 1 200 à 1 400 t Export.)

Originellement pharmaceutique, l'essence tirée des fleurs de la lavande vraie et de son hybride, le lavandin, est désormais dirigée sur la parfumerie. La distillation s'effectue à proximité des hauteurs (450 à 1.100 m) sur lesquelles pousse la plante et qui s'étendent de Grasse aux Préalpes de Digne, au Comtat (Ventoux), au Gard (Le Vigan) et au Sud du Lozère (vallée du Lot).

*Marjolaine* (prod. 50 t)

Egalement destinée à la parfumerie (origan), cette labiée des coteaux secs et calcaires, acclimatée à Milly, est cultivée dans la région de Saint-Rémy et dans le Var, aussi bien qu'à Sfax, en Tunisie où on l'associe à l'olivier. Indications : les douleurs intestinales, hier chez nous, aujourd'hui au Proche-Orient, ainsi que les rhumes contre lesquels on emploie la sommité fleurie.

*Psyllium* (prod. 40 à 60 t Export.)

Tous les pays de la Méditerranée cultivent le psyllium noir et des sables, dont la graine, lubrifiant intestinal, constitue un mucilage naturel.

*Pyrèthre* (prod. 50 à 100 t Import. 100 à 300 t d'Afrique Noire)

Si les racines de pyrèthre d'Afrique fournissent un analgésique dentaire, les fleurs de pyrèthre de Dalmatie servent toujours à fabriquer une poudre insecticide, malgré les progrès du D.D.T. Le Japon, avant la guerre, couvrait les trois-quarts des besoins mondiaux ; le Languedoc convient bien à ce chrysanthème des zones tempérées chaudes, sèches et calcaires, et dont on extrait les principes ou pyrèthines.

*Romarin* (prod. 15 t Import. d'Afrique du Nord et d'Espagne)

La Provence et le Languedoc cueillent la sommité fleurie de cet arbrisseau, apprécié pour son essence mais aussi pour ses propriétés anti-rhumatismales (baume opodeldoch).

*Verveine citronnelle* (prod. 50 t)

Les feuilles de la verveine officinale, antispasmodique, sont infusées, en médecine populaire, dans le Roussillon, en Aquitaine et dans toute l'Afrique du Nord.

Richesse d'une flore odorante, combien d'autres espèces faudrait-il énumérer encore pour l'illustrer : amande amère d'Aix et de Sétif, fumeterre de Saint-Rémy et de l'Algérois (5 t, dépurative), laurier cerise de Provence et d'Asie Mineure, olivier (15 t de feuilles), oranger (feuille ; fleur ; fruit très demandé en vitaminothérapie) et combien d'autres remèdes traditionnels ou modernes.

## QUELQUES PRINCIPES ACTIFS A PARTIR DE PLANTES SPONTANÉES OU ACCLIMATÉES EN FRANCE

### Alcaloïdes

*En toutes régions :*

*Le genêt à balai*

Il est visible dans les terrains sablonneux de la plupart des massifs forestiers, fréquente les clairières et les landes. Familier à tous, le genêt renferme dans toutes ses parties un alcaloïde tonocardiaque énergétique, la spartéine. La France produit des quantités élevées de son sel, le sulfate de spartéine : 1 800 kg en 1938, 2.100 en 1950, 1505 en 1957.

*La montagne :*

*Aconit napel* (prod. tubercule : 5 t, feuille 2 t Import. tubercule 10 t, feuille 3 t, de Yougoslavie)

Renonculacée vivace des hautes terres siliceuses, l'aconit napel, ou petit navet, présente des gîtes naturels dans les prés et les bois du Massif Central et des Vosges ; il s'étend d'ailleurs de l'Europe Moyenne à la Laponie où il devient comestible. Localisée et limitée par suite de l'inconstance de la teneur en principes, la culture a lieu dans les Pyrénées et les Alpes, par places. Les tubercules doivent être plantés à l'automne, avec une densité de 75.000 à 100.000 à l'hectare, dans un sol meuble et peu ombragé. Réduits en poudre, puis macérés et traités à l'acide tartrique, ils libèrent l'aconitine, recommandée pour le cœur, contre les angines, les rhumatismes, le tétanos.

*Belladone* (prod. feuille : 25 t racine : 1 à 2 t Import. feuille : 0 à 10 t de Belgique)

Herbacée vivace et vénéneuse, de la famille des solénacées, la belladone est très répandue dans les sous-bois de la zone du hêtre, fort loin de l'Europe Orientale, du Caucase et de la Crimée, ses contrées d'origine où elle pousse sur les plateaux basaltiques. Le ramassage s'effectue encore dans le Dauphiné.

La France importe toujours la belladone, qui compte, malgré la synthèse du principe, réalisée en 1902 par Willstaetter, parmi les plantes qui ont fait leurs preuves face aux médicaments chimiques. Cependant la culture est pratiquée en grand dans les centres spécialisés de Milly et d'Etrechy : un sol alluvial, plutôt argilo-sableux et magnésien, du fumier, des nitrates ; semis en janvier sur couche chaude, mise en terre fraîche au début de mai, 30.000 à 50.000 pieds par hectare ; la première année, une seule cueillette, en août ; la seconde année, deux récoltes, en mai et encore en août ; le rendement varie sensiblement selon l'exposition : faible, à l'ombre — 10 % de la matière sèche — plus élevé au soleil — 14 % —, il est maximum dans les feuilles de la base.

Desséchée à l'abri de la lumière, la belladone fournit l'hyoscyamine, 2 t environ par an, substance beaucoup plus active que l'atropine, son isomère, séparée primitivement. L'alcaloïde provoque la dilatation de la pupille, la paralysie des fibres nerveuses et, à des doses non toxiques, l'accélération des battements du cœur comme le ralentissement des spasmes intestinaux. La teinture calme les crises d'asthme.

*De la Méditerranée à l'Ile-de-France*

*Jusquiame* (prod. 5-10 t Imp. 30-50 t d'Egypte, de Belgique et de Hongrie)

Solanée proche de la belladone, la jusquiame noire est une herbe bisannuelle du pourtour de la Méditerranée et son aire s'étend du Caucase aux Iles Canaries ; elle préfère les sols sablonneux, les alluvions grossières, perméables. La culture, infructueuse en Tunisie et au Maroc, s'est révélée intéressante à Milly et à Etrechy par la teneur de la plante entière et surtout des feuilles en hyoscyamine.

*Une acclimatation complète*

*Datura* (prod. 30-50 t Import. 20 t de Belgique et des Pays-Bas)

Les thèses diffèrent sur le berceau de cette autre solanée, annuelle ou vivace : l'Asie méridionale, les Indes ou l'Amérique Latine ? Aujourd'hui cultivée à Milly et à Montbrisson, elle est devenue indigène, subspontanée dans les décombres, les terrains vagues et les sables de rivière aux environs de cette

dernière localité. Les semis ont lieu du 20 mai au 1<sup>er</sup> juin, dans un sol réchauffé, en rayons de 80 cm avec, comme intercalaire, la pensée. Le rendement en feuilles fraîches varie de 5.000 à 6.000 kg par hectare, mais la perte de poids, en eau, s'élève à 70-80 %. Deux cueillettes, suivies d'un séchage très rapide, à 45° ; les alcaloïdes appartiennent au groupe de l'hyoscyamine.

### Hétérosides

Nous avons signalé, occasionnellement, la présence de quelques principes actifs dans un certain nombre de plantes comme la santoline de l'armoise et la saponine du marron d'Inde. Il en est d'autres, qui ont pris depuis quelques années une soudaine importance : la rutine dont nous avons exporté, en 1938, 34 Qm, pour une somme de plus de 10 millions de francs.

En outre, la France possède, depuis 1868, un glucoside type, la digitaline qui, malgré les médicaments de synthèse, demeure une des drogues les plus indiquées dans le traitement des affections cardiaques.

*Digitale pourpre*<sup>1</sup> (prod. 40 à 60 t Import. 5 à 20 t Export. de digitaline : 25 à 30 kg, 30 à 35 millions de francs)

Herbe bisannuelle de la famille des scrofulariacées, la digitale fait partie de la flore subatlantique des montagnes boisées de basse altitude de l'Europe occidentale. Associée au châtaignier, au hêtre, au sapin et, dans leur cortège, aux fougères, elle préfère les sols secs, schisteux, granitiques, gréseux et volcaniques acides et se raréfie dès qu'affleurent les calcaires. Ses gîtes : les coupes et les bords de layons. Ils s'épuisent vite et se déplacent avec les aménagements forestiers. L'altitude optimum : 300 à 700 m. La digitale pourpre, seule officinale abonde, par plages dans de nombreuses stations bretonnes, auvergnates, morvandelles et vosgiennes. Mais le glucoside ne peut être obtenu, à l'état cristallisé, et dans de bonnes conditions, qu'à partir de feuilles récoltées, en France, dans les Vosges, et en Allemagne, dans le Harz. Des essais de culture ont été entrepris avec succès dans les régions d'Etampes et de Saint-Lô, mais jusqu'à présent le ramassage s'est fort souvent révélé plus avantageux.

Libre avant 1928, la cueillette fut organisée par les laboratoires galéniques parisiens qui embauchaient temporairement des particuliers et, après une simple mise en sac, assuraient les expéditions par camions. Après cette date, un Comité alsacien fit instaurer, dans les départements du Bas et du Haut-Rhin, des Vosges et de la Moselle, un système limitant la récolte aux feuilles. Des marchés devaient être passés entre les industriels et les conservations intéressées des Eaux et Forêts pour obtenir soit une concession, soit une adjudication.

Dans les Vosges, la campagne de 1930 rapporta plus de 14 t de feuilles fraîches pour 3.500 ha de bois domaniaux et 45 t pour 8.200 ha de communaux. Une semblable statistique, étalée sur quelques années, permet d'évaluer approximativement le rendement moyen par hectare à 1 kg-2,5 kg, qui correspond à 200-300 kg de feuilles sèches et se situe assez en retrait des maxima précédents. Cela représentait 35 à 40 t de digitale sèche pour le département tout entier, 50 t au plus dans l'ensemble de la France. Ces chiffres ne diffèrent pas notablement de ceux qu'indique R. Paris pour la période 1950-1953.

Une pharmacopée londonienne mentionnait vers 1650 une infusion à base de digitale. Trousseau en fit un vin. Nativelle, pharmacien à Bourg-la-Reine, parvint en 1868 à isoler la digitaline cristallisée, hétéroside cardiotonique moins complet, mais plus précis que les feuilles elles-mêmes dont l'activité varie d'une région à l'autre et s'atténue au cours de la conservation. Dès lors, la récolte prit une forme industrialisée. Outre Nativelle à Longjumeau, quatre laboratoires de la Région Parisienne pratiquent l'extraction de la digitaline : 44 kg en 1942, 33 en 1948, 62 en 1952. Exportations : de 1956 à 1958, 26 à 30 kg par an, pour une valeur moyenne de 25 à 30 millions de francs.

## CONDITIONS ÉCONOMIQUES DE LA PRODUCTION ET DU MARCHÉ

### Cueillette et culture

Les plantes médicinales poussent dans les terrains les plus divers, sous toutes les nuances climatiques, aussi bien à l'état spontané que dans des jardins ou dans des champs déjà assez vastes. Les espèces aujourd'hui utilisées sont encore fort nombreuses et la recherche des simples conserve une place

<sup>1</sup> (100).

importante, avec des tonnages s'échelonnant, pour les plantes fraîches, de quelques centaines à plusieurs centaines de milliers de kg.

La **cueillette**, méthode traditionnelle, revêt, selon les cas, des aspects très variés : ronce des haies, fougère des sous-bois, digitale des clairières, valériane des marécages, datura des décombres, aconit des hauteurs, arbres même, comme le marronnier d'Inde ou le tilleul. Elle se heurte à beaucoup de difficultés :

- les aléas de la récolte, une des principales ;
- les efforts demandés à une main-d'œuvre, souvent temporaire, faiblement rémunérée, insuffisante durant les périodes de pointe ;
- les gaspillages<sup>1</sup> ; Trouard-Riolle cite tels cultivateurs qui délaissent les reines des prés dont la valeur marchande est dix fois supérieure à celle du foin qu'ils entassent.

Suscitée par E. Perrot, une action en faveur de la cueillette fut entreprise durant l'entre deux guerres. S'il est impossible d'en dresser le bilan par une statistique détaillée, quelques exemples suffiront à situer les efforts de plusieurs milliers de personnes :

- en 1920, dans la Marne, à Larzicourt, une école rapporte 7.000 kg de valériane ;
- en 1922, les Alpes du Sud produisent plus de 18.000 kg, en petites récoltes ; l'Anjou, 11.000 kg, de même. La Région Lyonnaise, 300.000 kg de racines de fougère mâle ;
- en 1935, une institutrice mosellane réunit, en une journée, près de 500 kg de fleurs fraîches d'arnica ; durant toute l'année, 6.000 kg de plantes sèches, soit 760 sacs et, en volume, cinq wagons ;
- en 1939, deux familles, en dix après-midi, du 22 juillet au 28 août : 50 kg d'armoise, 180 de salicaire, 50 de millepertuis, 36 de reine-des-prés, 5 de valériane, etc. ; au total, une demi-tonne.

Que de tels résultats méritent une mention, il n'en reste pas moins que l'on cueille aujourd'hui beaucoup moins qu'autrefois, sauf dans quelques cas particuliers et dans certaines régions, autour d'un centre d'herboristerie.

La production ne représenterait pas plus, selon des estimations récentes, de 600 à 800 t, un neuvième du total de la récolte française. Il ne faut d'ailleurs accepter ces estimations sans certaines précautions, les sources, droguistes et herboristes, ne tenant pas compte de l'autoconsommation, bien réduite il est vrai.

A la cueillette des plantes spontanées, l'économie moderne, reprenant l'œuvre des monastères et des jardins botaniques à l'échelle industrielle, a substitué la **culture** rationnelle d'un certain nombre d'espèces. Cette solution, imposée par l'extraction des alcaloïdes et la rénovation de la pharmacie galénique, s'avérerait indispensable, pour plusieurs raisons :

- parer aux irrégularités du ramassage ;
- disposer ensuite des plantes dans les meilleurs délais, n'excédant pas quelques heures ;
- supprimer la dispersion des gîtes ; faciliter, par l'intermédiaire des herboristes en gros, le regroupement des espèces en quantités appréciables ;
- régulariser un marché déjà capricieux puisque les cours dépendent aussi bien d'une floraison, de la météorologie, que de la consommation et des tendances thérapeutiques du moment, voire même d'une épidémie ;
- éviter une surproduction accidentelle, irréversible puisque les plantes se conservent difficilement d'une année à l'autre ;
- faciliter la mise sous forme commerciale : séchage à 35-40°, en évitant de perdre la substance, grâce à des hangars spéciaux et à des greniers aérés possédant des surfaces de claies considérables (1.000 m² par hectare de menthe) ces méthodes impliquent de grosses exploitations, consommant jusqu'à 300 kg d'antracite pour sécher 1.200 kg de plantes sèches.

Stabilisé par les herboristes en gros et les droguistes, le marché demeure cependant, depuis 1945, très spéculatif, avec une tendance à constituer des stocks à bon marché, qui seront écoulés au moment propice, si les produits viennent à se raréfier. Il a aussi notablement évolué : de 1942 à 1945, les importations cessèrent, la production diminua de plus de moitié par manque d'engrais azotés et de main-d'œuvre ; la raréfaction du sucre porta un coup fatal aux infusions, qui d'ailleurs ne s'en relèveront pas. Inversement, les plantes à alcaloïdes et à hétérosides profitèrent de l'absence des médicaments habituellement reçus des pays chauds ; pour la belladone, les quantités requises en 1950 seront de trente fois supérieures à celles d'avant guerre ; le pavot à opium, doublé temporairement par le pavot à œillette, qui apporte le complément, gagnera en extension.

<sup>1</sup> (150).

Aujourd'hui, selon R. Paris, la récolte annuelle atteint 5.000 à 6.000 t, et dans la mesure où il est possible de dresser un inventaire, la demande dépasse l'offre non seulement pour la plupart des alcaloïdes, mais encore pour nombre de plantes utilisées en pharmacie galénique. Si aléatoire soit-il, non saturé, sauf pour la lavande, « même à l'heure actuelle, le trafic est encore beaucoup plus actif qu'on ne le croit généralement <sup>1</sup> ».

## Principales régions de culture

Elles constituent des îlots, bien individualisés, ayant leurs crus, leurs spécialités. La grande exploitation, 100 ha et plus, à l'échelle industrielle, avoisine celles, beaucoup plus modestes (2 à 10 ha) et beaucoup plus fréquentes, familiales ou artisanales, des cultivateurs groupés en coopérative. Celle-ci dispose de l'équipement indispensable, en séchoirs notamment. A proximité, selon l'importance du centre, un ou plusieurs herboristes drainent la production vers les agglomérations parisienne et lyonnaise, vers les laboratoires isolés. La superficie totale cultivée : 27.000 ha en 1938, 26.500 en 1955, selon les estimations du Ministère de l'Agriculture.

Prenons d'abord deux exemples :

### L'Ile-de-France

Au sud de Paris, non loin d'Etampes, nous trouvons en premier lieu la ferme d'Etrechy, approvisionnant les laboratoires Dausse d'Ivry et de Morigny et livrant annuellement plus de 600 t de plantes séchées. L'accent y est porté à la fois sur les alcaloïdes et la pharmacie galénique, réunissant, belladone, datura, jusquiame, valériane. A quelques kilomètres de là, le noyau formé par Milly-la-Forêt et les villages environnants. Ici encore, un gros producteur assure à lui seul 30 t de menthe poivrée sur les 50 t fournies par l'ensemble des agriculteurs. Il y ajoute : bardane, belladone, mélisse, valériane ; le tout, sur près de 50 ha irrigués par des pompes et représentant près de la moitié du terroir occupé par les plantes médicinales ; l'emploi : 80 ouvriers. Une station d'essais définit ou précise les conditions de culture des espèces indigènes ou acclimatées : aconit, coriandre, hamamélis, jusquiame, rhubarbe de Chine, ricin et ergot de seigle, travaux effectués en liaison avec l'Institut de Recherches Agronomiques de Versailles. Les études portent également sur les insecticides, les méthodes de séchage et la détermination de la teneur en alcaloïdes, celle-ci par les soins du Laboratoire de Matière Médicale de l'Université de Paris. Milly, c'est aussi une cinquantaine d'artisans (plus de trois cents en 1900), soignant une dizaine de plantes, dont la menthe, réunis en coopérative et bénéficiant surtout du marché parisien, situé à une cinquantaine de kilomètres.

### L'Anjou

Un canton, un nom, résumant l'activité de cette contrée : Chemillé<sup>2</sup>, bourg de 4.000 habitants, centre agricole du Choletais, spécialisé depuis plus d'un siècle dans la production et les échanges des plantes médicinales. Les conditions y sont favorables : des sols argilo-siliceux, profonds et légers, une fraîcheur constante, un climat doux, l'ensoleillement suffisant mais sans excès, plusieurs herboristeries importantes qui ont su trouver les débouchés indispensables, c'est-à-dire pallier aux aléas de la récolte. Les superficies couvertes : 160 ha dont 80 réservés à la seule camomille (80 t), couvrant de nombreux champs de quelques ares, et 40 à la menthe poivrée (400 à 600 kg ha). Le reste est partagé entre la belladone, sujette ici à de grosses variations, le souci, la mélisse, la mauve (2,5 t), le cassis et l'hysope, cette dernière en voie d'abandon.

De petits exploitants, une structure essentiellement familiale, une main-d'œuvre temporairement abondante, plusieurs zones de ramassage en supplément, au total près d'un millier de personnes attachées à la terre par les plantes.

<sup>1</sup> (131).

<sup>2</sup> (85).

Trois autres régions disposent encore de centres importants : le *Nord*, autour de Valenciennes (mauve, guimauve) ; le groupe *Berry-Bourbonnais-Auvergne-Loire*, de Dun-sur-Auron (menthe, souci, pensée sauvage, pavot) à Montbrison (aulnée, bouillon blanc, hysope, menthe, sauge, souci, sur près de 100 ha) aux abords et dans les dépressions du Massif Central, la *Provence*<sup>1</sup> de Carpentras (tilleul) à Saint-Rémy (marjolaine, psyllium, pavot), et à Grasse (essences). Ailleurs la culture des plantes médicinales s'effectue au bénéfice d'une ou deux espèces seulement, ainsi le sarrasin breton pour la routine, l'artichaut du Bordelais, la valériane de la Vallée de la Saulx. Elle peut enfin, sporadiquement, se cantonner autour d'une ville, siège d'une Faculté, d'une herboristerie en gros ou d'un laboratoire galénique : Vannes, Toulouse, Montpellier, Lyon, Nancy, Strasbourg.

## Efforts en faveur des plantes — Essais d'introduction

A la fin de la guerre de 1914-1918, la pénurie de drogues pesant lourdement sur l'industrie pharmaceutique et sur la demande du Service de Santé Militaire, un Comité Interministériel, réuni à cet effet, décide de parer à l'immédiat en intensifiant la récolte et d'accroître la culture des meilleures espèces dans les conditions optima. Il suscitera des Comités Régionaux dans les villes universitaires et coordonnera l'action de ces derniers par l'intermédiaire d'un Comité Central, placé sous la direction du Professeur Perrot<sup>2</sup>, à charge pour cet organisme de publier la documentation indispensable, de vulgariser les méthodes, de déterminer les besoins généraux, d'établir la liaison entre fournisseurs et acheteurs. Cette initiative conduisit à la création, en 1919, de l'Office National des Matières Premières Végétales, dont les activités, grâce à la quadruple collaboration de l'Etat, des particuliers, des milieux scientifiques et des industriels, favoriseront la cueillette des spontanées, la culture, l'introduction en France et dans l'Union Française des espèces pour lesquelles notre pays était alors tributaire de l'Etranger. Le bilan était favorable à la veille de la seconde guerre mondiale : conférences, notices, planches descriptives, résultats dans la Région Parisienne et dans le Massif Central, lorsque, pour raison d'économies, l'Office fut supprimé en 1938. Depuis cette date ont vu le jour : un groupement interprofessionnel, un Centre National d'Expérimentation, ouvert en 1952 à Milly-la-Forêt, avec le concours des Laboratoires, de la Faculté de Pharmacie de Paris, des Ministères de l'Agriculture et de la Santé Publique.

L'œuvre d'E. Perrot et le mouvement qu'il a suscité ont porté leurs fruits sur plusieurs fronts, libérant notamment la France de certaines importations. Citons quelques essais, quelques indications typiques :

— l'*aconit napel* : échec dans les Vosges, succès dans les Alpes et les Pyrénées, et la *fougère mâle*, multipliée à l'ombre des murs ; dans les deux cas, il s'agissait seulement de parer à la raréfaction des gîtes ;

— le *pyrèthre* insecticide, venu du Montenegro et d'Asie Mineure, réussi en Languedoc, la *rhubarbe* de Chine, originaire du Tibet, et cultivée à Romans (10 t de racines), l'*hydrastis*, très capricieux, apporté du Canada à Châteauneuf en Thimerais, dans les Vosges et dans le Jura, ceci à gros frais et pour des rendements médiocres.

Nous mesurerons mieux encore l'importance des introductions récentes avec les alcaloïdes. Mais semblables tentatives, tant métropolitaines que tropicales ne sont pas réservées au seul XX<sup>e</sup> siècle. Elles nous rappellent opportunément d'autres apports, intervenus quelques siècles plus tôt et dont témoigne encore l'eau de mélisse, antispasmodique, ou thé de France, ou encore herbe au citron, d'origine moldave et sibérienne, que l'on cultive toujours (en Ile-de-France et en Anjou), à raison d'une quinzaine de tonnes par an.

## FOURNISSEURS EUROPÉENS

Presque tous les pays de l'Europe<sup>3</sup> se sont taillés une place à la mesure de leurs besoins dans la production et le commerce de plantes médicinales qui pourraient être obtenues en France ou qui le sont insuffisamment. On peut, selon l'orientation générale de la politique économique, distinguer, en la matière, plusieurs types de partenaires :

<sup>1</sup> (119).

<sup>2</sup> (124) — (133).

<sup>3</sup> (130).

### — Exceptionnels :

L'*U.R.S.S.*, qui dispose d'un territoire immense, d'un Institut de Recherches de l'Union, situé à Vilar, près de Moscou, et de sovkhozes spécialisés, traitant plus de cinquante espèces principales, échelonnées, selon les régions, de la digitale et de la belladone à la moutardde et à la menthe, au chrysanthème insecticide et même au quinquina de la station de Suklimi.

L'*Autriche*, dont l'action porte en fait sur la culture de la belladone, de la digitale et de la valériane.

La *Bulgarie*, la *Turquie* et la *Hongrie*, toutes trois spécialisées dans quelques produits ; les deux premières : essence de rose et pavot à opium ; la dernière : scopolamine.

### — Clients plus que fournisseurs :

L'*Allemagne de l'Ouest* ne peut naturellement compter que sur une flore moins variée que la nôtre, influencée par des climats déjà plus rudes. Les cultures s'étendent cependant sur un millier d'hectares, dont une partie aux mains de deux entreprises rhénanes. Au total : 5.000 t de plantes fraîches où dominent la marjolaine, la valériane et la digitale. Cette dernière (100 t) est ramassée à l'état sauvage dans le Harz et en Forêt Noire.

La *Pologne* qui, dans une situation semblable à celle de l'Allemagne au point de vue du tapis végétal, pratique la cueillette à grande échelle.

### — Sources habituelles :

#### *Producteurs et exportateurs :*

— au contact des régions méditerranéennes et continentales : l'*Italie*, qui nous a livré, en 1957, 200 tonnes de plantes sèches, provenant de ses exploitations de Modène, de Naples et de Calabre ou de vastes zones de ramassage encouragées dans la péninsule aussi bien que dans les Alpes. A ce titre, avec plus de 3.000 t de drogues exportées chaque année, l'Italie prend rang parmi les premiers herboristes du monde. La *Yougoslavie* doit être mise sur le même plan, à notre égard (70 t) comme à celui des pays de l'Europe Centrale. La cueillette (adonis, belladone...), facilitée par une main-d'œuvre peu coûteuse, l'exporte encore sur les entreprises d'Etat industrialisées (pavot à opium, jusquiame, pyrèthre, psyllium, alcaloïdes divers). L'*Espagne*, où dominent les espèces spontanées, avec cependant quelques jardins dans les régions de Valence et de Séville (eucalyptus, pyrèthre, réglisse, safran, jusquiame) se range aussi parmi nos fournisseurs.

— en climat océanique : la *Belgique* a développé ses cultures sous les auspices d'un Centre d'Etudes l'IRSIA dont la station d'essais se trouve à Lessines. Elle produit de gros tonnages de camomille (250 t), de bardane (250 t), de guimauve et de valériane (250 t). Celle-ci vient en tête des exportations. Il faudrait y ajouter la part du Congo, axé sur les alcaloïdes tropicaux et surtout les quelques cinquante tonnes que notre voisine nous rétrocède au titre d'import-export.

#### *Les pays tiers :*

— A la Belgique se joignent en effet, chacun dans sa spécialité, les *Pays-Bas* et la *Grande-Bretagne*. Leur rôle ne s'arrête d'ailleurs pas à la fourniture des plantes médicinales sèches, en quantités variables (40 à 60 t) reçues d'Afrique ou d'Extrême-Orient. Le négoce des drogues : matières premières végétales et minérales, produits bruts et raffinés, y a suscité des ententes dont les séquelles se manifestent toujours à Londres comme à Amsterdam. En revanche, ces ports reçoivent annuellement, ne l'oublions pas, une centaine de tonnes de plantes venant d'Italie, de Yougoslavie et de France.

## LE RECOURS A L'EXTÉRIEUR HORS D'EUROPE

### Un exemple international : La France et la Quinine

Lorsque Pelletier et Caventou parviennent en 1821 à isoler la quinine, le quinquina dont elle provient n'est pas un nouveau venu en thérapeutique, bien au contraire. Il est à l'époque couramment ordonné, après macération, sous forme de vin, formule aujourd'hui reléguée au second plan. Rapporté du Pérou en 1640, particulièrement apprécié pour ses précieuses propriétés fébrifuges <sup>1</sup>, contre la malaria notamment, vulgarisé par les Jésuites et décrit par La Condamine, le quinquina est un arbre originaire de l'Amérique du Sud, entre le 10° de latitude Nord et le 22° de latitude Sud. Les peuplements de cette rubiacée aux écorces plates ou enroulées, selon les espèces, se rencontrent plus ou moins denses dans les massifs forestiers de la Cordillère des Andes, étagés de 800 à 2.500 m et dessinant sur la carte une bande étroite allant du Vénézuéla et de la Colombie, au Nord, à la frontière de l'Argentine, au Sud. L'arbre affectionne en effet un climat relativement frais, pas de gelées, une humidité constante, une tranche d'eau supérieure à 1 m 50, des terrains bien drainés et en pente. Jusqu'en 1867, la Cordillère des Andes fournit la totalité des besoins. Or, ceux-ci allaient croissants.

Fabriquée industriellement dès 1824, au prix de 2.835 francs-or le kilo, par pulvérisation des écorces, traitement au lait de chaux et à la soude, la quinine fut d'abord préparée par Pelletier lui-même dans son atelier de Nogent-sur-Marne d'où il lançait, en 1828, le sulfate de quinine, sans lequel « l'histoire universelle, depuis un siècle, eût été autre <sup>2</sup> ».

Plus que la France, la Grande-Bretagne et les Pays-Bas figuraient alors parmi les nations qui souffraient le plus du paludisme par suite de l'étendue de leurs possessions tropicales fort peuplées ; c'est pourquoi ces deux nations décidaient vers 1850 de cultiver le quinquina en Orient. Introduit à Java par le Museum d'Histoire Naturelle de Paris, puis aux Indes et à Ceylan, l'arbre réussit pleinement, alors qu'un essai à Alger aboutit à un échec, l'altitude ne correspondant pas à la température optimum requise. L'agriculture savante des colons néerlandais de Java produisit bientôt ses fruits. Subspontané en Amérique où il pousse sur des sols médiocres, le quinquina fut ici l'objet de soins attentifs, d'une sélection dans les plantations du district de Pengolengan, aux versants coupés de terrasses pour retenir des sols recevant de 2,8 à 5,25 m d'eau. Le résultat : une teneur moyenne de 10 % en quinine, pour des plants de *Cinchona Ledgeriana*, âgés de 3 à 9 ans.

Une partie seulement des écorces fut travaillée dans les trois usines de Java (25 t d'alcaloïde en 1900), le reste, c'est-à-dire l'essentiel, fut expédié, broyé, en Europe. L'évolution de la culture se reflète à partir du milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, dans celle des marchés. Ils sont d'abord dispersés : Bordeaux, Paris, Hambourg, Londres, puis New-York. En 1869, Amsterdam vient s'y ajouter. Vingt ans plus tard, Londres et Amsterdam ont affirmé leur prépondérance. En 1910, Amsterdam a supplanté la capitale britannique. On y fixe les cours ; on échange, dans le seul port hollandais, plus de 1.000 t d'écorces sèches sur un total de 8.000 t, négociées dans le monde entier. A cette date d'ailleurs, l'Amérique n'en fournit plus que 700 à 800 t. Entièrement tributaire de l'étranger, la France, pour sa part, en consomme 450 t, venant au troisième rang derrière l'Allemagne (2.400 t) et la Grande-Bretagne (1.200 t). Elle extrait de 18 à 20 t de quinine par an dans les quatre usines de la banlieue parisienne, équipées pour une production annuelle de 60 t.

Durant la guerre de 1914-1918, le monopole de Java entraîne une pénurie de quinine chez plusieurs belligérants, si bien que, l'armistice signé, l'Europe et les Etats-Unis se préoccupent de régulariser le marché, démarches qui aboutissent à un contingentement par le « Kina Bureau » d'Amsterdam et à la Convention de 1922. Il s'agit simultanément d'intensifier la production, d'abaisser le prix de revient et les cours afin de ne plus influencer la demande et de permettre aux peuples appauvris par les hostilités de se procurer le remède indispensable. Les mêmes pays entreprennent alors la culture du quinquina dans leurs colonies respectives. Là où les conditions phytogéographiques locales les rendent rentables. Car, vers 1925, la production mondiale d'alcaloïde n'est encore que de 1.000 à 1.400 t, cependant que la Société des Nations estime à 20.000 t au moins la quantité nécessaire pour traiter cinq à six cents millions de paludéens. La Grande-Bretagne améliore ses plantations de l'Inde, l'arbre est introduit avec succès en Transcaucasie, au Tanganika et au Congo Belge. A la veille de la seconde guerre mondiale, la situation de l'industrie française de la quinine s'est quelque peu améliorée et elle est en mesure, depuis

<sup>1</sup> (113) — (130).

<sup>2</sup> (1) — (2).

1930, de fabriquer les 50 à 70 t de sulfate destiné à l'Outre-Mer. Mais, si les achats d'alcaloïde aux Pays-Bas sont tombés à moins de 100 kg, nous dépendons toujours du « Kina Bureau » pour la matière première. Effectivement, en 1938, les Indes Néerlandaises nous envoient 7.600 qm d'écorces sur 9.700 qm, soit 80 %. La contribution de l'Indochine où la culture a été décidée, est infime (200 qm) et la station de Dschang, au Cameroun, procède seulement à des essais.

La guerre de 1939-1945 et ses séquelles, qui nous affectent particulièrement dans les contrées chaudes, pose à nouveau, avec acuité, la question de la quinine. La production s'abaisse en 1942 à 9 tonnes et il ne faut compter ni sur les livraisons parcimonieuses de l'Allemagne (100 kg par an), ni sur les écorces indonésiennes tombées aux mains des Japonais. Durant la période de reconstruction (1946-1950), les tendances se renversent : l'effacement de Java persiste : 10 % d'écorces seulement par rapport à 1938 ; la France se préoccupe, en première urgence, de trouver de nouveaux fournisseurs, ainsi la Malaisie Britannique et le Congo Belge ; des importations massives d'écorces permettent déjà de répartir, en 1947, 70 t de quinine entre l'Outre-Mer (37 t), la Métropole (29 t), l'Armée (2 t) et les stocks de réserve (2 t).

Nous pouvons aller de l'avant, accroître la participation de l'Outre-Mer (1.751 qm en 1947, 1.469 qm en 1949) à notre ravitaillement en matière première. Les peuplements effectués, par l'Institut Pasteur notamment, dans le Haut-Donai, au Laos et en Annam, sur plus de 800 ha, allègent de 250 t de quinine fabriquée à Tourane, les livraisons de la France à l'Indochine. Puis il faut songer à relayer cette dernière.

Les hauts-plateaux Bamikélés du Nord du Cameroun réunissent, vers 1200-1500 m des conditions favorables, rarement réalisées (sols volcaniques, climat), favorables aux deux espèces *Cinchona Succirubra*, rustique et demandant peu d'efforts, d'une part et *C. Ledgeriana*, aux écorces riches, mais à la culture délicate, d'autre part. Après plusieurs essais infructueux de 1922 à 1927, des graines avaient été expédiées de Java en 1928 à la station de Dschang située à 1.380 m d'altitude, puis en 1933 et en 1945. Sélection, pépinières, greffage des deux variétés, installation sur de bonnes terres forestières, plantations à raison de 10.000 à 12.000 plants par hectare, extension de « Quinquina Station » en vue de la culture industrielle, l'expérience camerounaise devait porter ses fruits après la Libération : des écorces de *C. Ledgeriana* titrant 10,30 % de quinine, et de *C. Succirubra* contenant 10,70 % d'alcaloïdes totaux, avec 1,8 % de sulfate de quinine, des productions, respectives, de 69 t et de 77 t d'écorces dès 1944 ; la mise en route, peu après, d'un atelier d'extraction d'abord au benzol, puis aux huiles de pétrole. Les surfaces plantées progressent ensuite par bonds : 170 ha en 1944, plus de 1.000 ha dix ans plus tard, cependant que les quantités d'alcaloïdes totaux atteignent, en 1954, une cinquantaine de tonnes. Simultanément, le plan FIDES activait l'équipement du centre de Sérédou, en Guinée, dans le massif du Fouta-Djalou où les prévisions (350 hectares, 15 à 20 t par an) furent réalisées dès 1953.

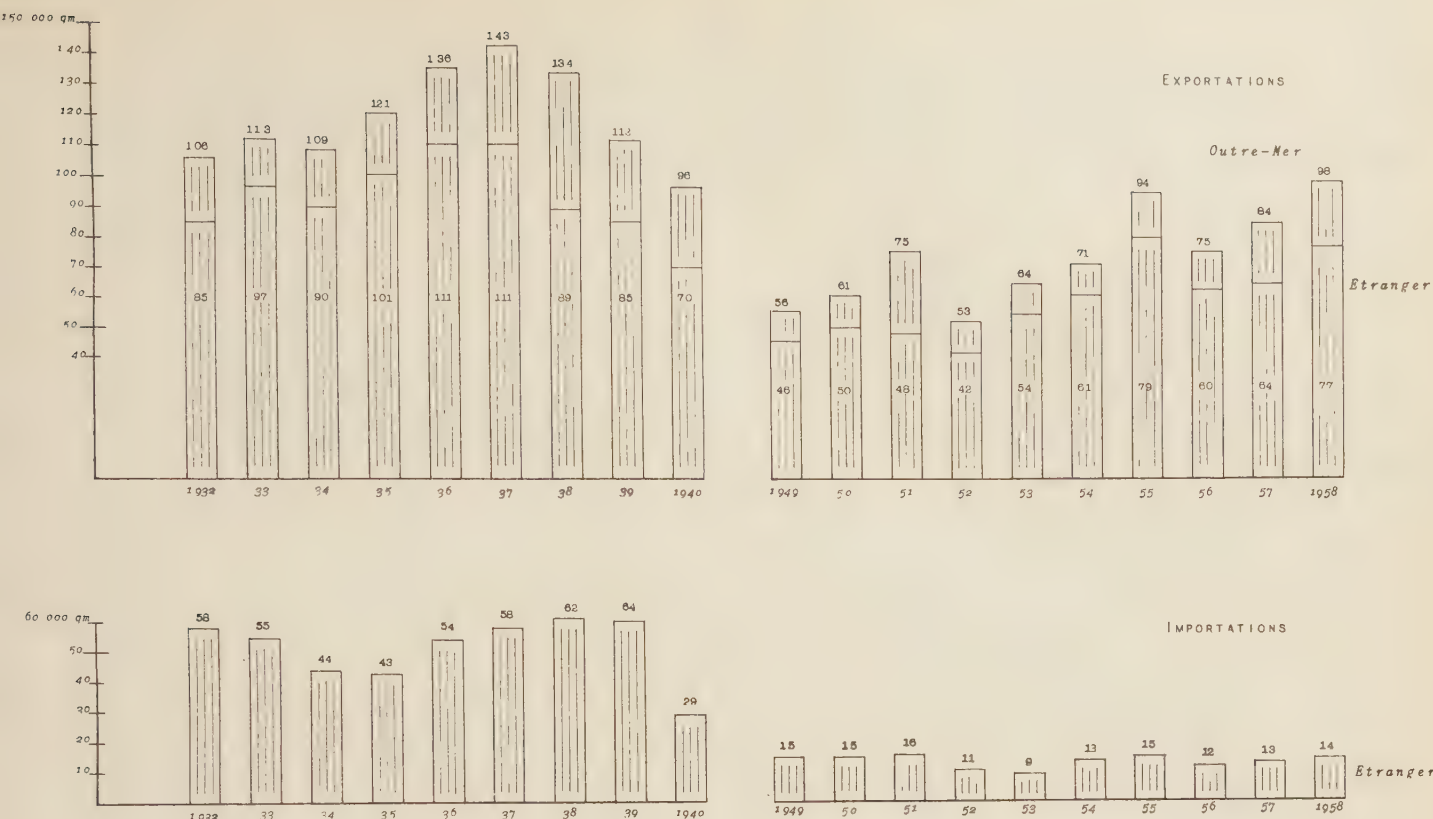
À l'issue de la guerre d'Indochine, l'ensemble A.E.F.-Cameroun-A.O.F. permettait à la France de se libérer presque totalement de l'étranger et de tenir un rang honorable sur le marché de la quinine. Durant une première étape : 1947-1951, la production, assez variable, dut encore répondre à une consommation assez importante, 50 t en moyenne par an ; réduite depuis lors à 25-30 t, elle alimente un courant d'exportation, inégal selon les périodes et dirigé partie vers la zone franc (7.117 kg en 1956, 3.100 kg en 1958), partie vers l'étranger (3.818 kg en 1956, 900 kg en 1958).

Techniquement, deux faits nouveaux sont intervenus depuis 1935, qui ont quelque peu modifié le problème de la quinine <sup>1</sup> :

— la découverte des anti-malariques de synthèse : atébrine et quinacrine ; toutefois, Beltzer remarquait récemment que les succédanés n'ont pu détruire leur modèle, leur prix de revient étant supérieur à celui de l'extraction et de la purification de leur homologue naturel ;

— l'emploi non plus d'un seul, mais de l'ensemble des alcaloïdes du quinquina, sous forme de totaquinins. Recommandés, à partir de 1934, par l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations, ceux-ci reviennent trois fois moins chers que le sulfate de quinine et proviennent de *Cinchona Succirubra* qui, avons-nous dit, peut être cultivé sans grands frais dans presque toutes les régions du globe. La fabrication, en continu, permet de séparer les quatre alcaloïdes constituant avec le minimum de pertes, 100 kg d'écorce donnant 2,1 % de quinine base, 0,7 % de cinchonidine, 3,1 % d'autres principes. Deux batteries d'extracteurs de 5.000 l chaque, avec seulement 500 l de benzène comme solvant, traitent environ 1 tonne d'écorces par jour.

<sup>1</sup> (80).



Source: Commerce extérieur de la France

### PERTE DE POIDS AU SECHAGE

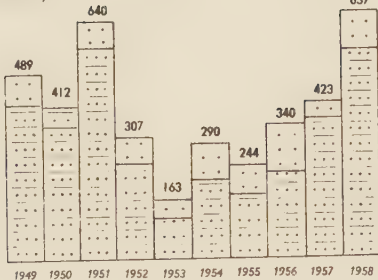
| en kg          | plante  |       | en kg                | plante  |       |
|----------------|---------|-------|----------------------|---------|-------|
|                | fraiche | sèche |                      | fraiche | sèche |
| Racines .....  | 7       | 2     | Camomille (capitule) | 10      | 3,5   |
| Feuilles ..... | 12      | 2     | Jusquiame (feuille)  | 10      | 2     |
| Fleurs .....   | 10      | 2     | Bourrache (fleur)    | 12      | 2     |

### CALENDRIER DE LA RECOLTE SELON TROUARD-RIOLLE (150)

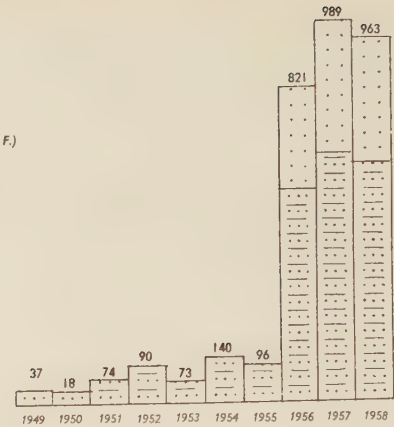
| mars                                      | avril                                      | mai                                           | juin                            |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|
| genêt à balais                            | ortie blanche                              | datura<br>muguet                              | aconit, adonis<br>tilleul       |
| juillet                                   | août                                       | septembre                                     | octobre                         |
| guimauve, hysope,<br>mauve, menthe, pavot | angélique,<br>bouillon blanc,<br>camomille | aconit, armoise,<br>fougère-mâle,<br>gentiane | bardane, guimauve,<br>valériane |

# ALCALOÏDES

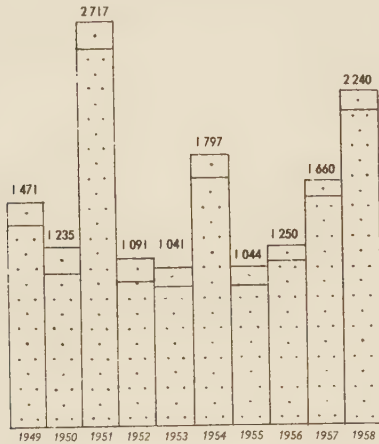
Exportations (en millions de F.)



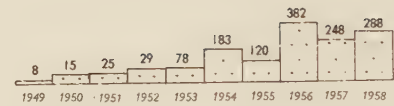
Importations (en millions de F.)



Exportations (en qm)



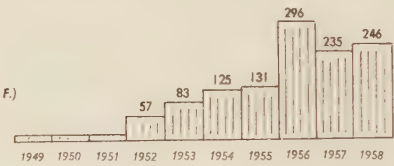
Importations (en qm)



Exportations (en millions de F.)



Importations (en millions de F.)



Exportations (en qm)



Importations (en qm)



# QUININE

Production en Kg



Ainsi, la lutte anti-paludéenne a-t-elle trouvé de nouvelles armes, sans passer par la chimie de synthèse. Elle a suivi la voie indiquée par Pelletier et Caventou, poussant, en faveur des pays sous-développés qui réclament maintenant 600 t de totaquinas par an, l'extraction jusqu'à ses extrêmes limites, tout en se rapprochant, au plus près, des conditions naturelles.

### Autres apports de l'Outre-Mer

Ecorces de quinquina comprises, l'Outre-Mer couvre seulement le cinquième de nos importations en plantes médicinales, avec une moyenne de 18.000 qm pour les cinq dernières années, contre 24.000 qm pour la période 1934-1938. Il faut souligner toutefois qu'il s'agit, aujourd'hui, dans la plupart des cas, d'espèces récoltées dans des plantations et qu'une partie de la production est désormais travaillée sur place, au moins partiellement. Avec la matière brute ou raffinée, la participation réelle correspond en valeur, au tiers des besoins de la Métropole.

Une parenthèse doit être ici ouverte, concernant l'Afrique du Nord. Comptés dans la zone franc, Maroc et Tunisie nous envoient chaque année plus de 5.000 qm, tonnages attestant du succès des cultures industrialisées introduites durant l'entre deux guerres. Nous avons déjà évoqué ce problème, sur le plan phytogéographique, dans le cadre de la flore officinale méditerranéenne. Récapitulons<sup>1</sup> : anis vert, digestif et légèrement soporifique, 40 t, transformé en essence, boldo, venu du Nouveau Monde<sup>2</sup>, camphre, carvi, cumin, eucalyptus subtropical, adapté, antiseptique (40 t), menthe pouillot destinée à la fabrication du menthol de synthèse, orange amère, pyrèthre insecticide (90 t), partiellement exporté au Pakistan et en Union Indienne, ricin, romarin (70 t), semen-contrà.

La Communauté Française, avons-nous dit, s'étend essentiellement sur des régions favorables à l'extension des affections des pays chauds, incluant des thérapeutiques spécifiques. La France l'a bien compris depuis un siècle, où chaque soldat, chaque colon, doit avoir à discrétion de la quinine et où la vaccination prend force de loi. Or, si les médicaments de synthèse jouent un rôle grandissant, les matières végétales utilisées par la médecine tropicale ont conservé toute leur valeur. Par la diversité écologique résultant de son extension géographique, l'Outre-Mer peut figurer parmi les gros producteurs soit en améliorant les cultures indigènes, soit en transplantant les espèces. A l'initiative d'E. Perrot, du Service de Santé de l'Armée et de l'Institut Pasteur, les efforts en ce sens, préconisés vers 1910, menés à bien dans leur phase scientifique entre 1922 et 1935, commencent, encouragés, à porter économiquement leurs fruits : quinine certes, mais aussi kola, chaumoolgra et strophantus recherché par la chimie de synthèse et celle des alcaloïdes.

### L'Afrique Noire

Outre les arachides, le cacao, celui-ci pour le beurre formant le corps des suppositoires, quelques autres oléagineux et le café, dont la pharmacie n'écoule qu'une faible partie de la production, citons encore :

#### *Chaumoolgra*

Les huiles, actives à la lumière polarisée, employées dans le traitement de la peau et principalement de la lèpre, proviennent d'arbres abondants à Ceylan et sur la Côte de Malabar, ou encore d'autres espèces répandues en Côte d'Ivoire et au Cameroun. L'épicentre de la production : Sérédou, en Guinée<sup>3</sup>.

#### *Fève de Calabar*

De la taille d'un gros haricot, la fève, fruit d'une grosse liane, contient un alcaloïde, l'ésérine, provoquant le rétrécissement de la pupille. Le Cameroun et surtout la Guinée, en fournissent quelques dizaines de tonnes.

<sup>1</sup> (130) — (132).

<sup>2</sup> p. 78.

<sup>3</sup> La Guinée ne fait pas partie de la Communauté et le Mandat sur le Cameroun expire en 1960.

### *Gomme arabique*

Elle est recueillie par les Maures, en zone subtropicale sèche, depuis le Niger jusqu'au Sénégal d'où on l'expédie en France. Ses utilisations : mucilage et pastillerie. Si l'on compte toutes les demandes, pharmaceutiques ou non, les débouchés avoisinent 3.000 t.

### *Kola*

La noix de kola (40 t), contient de la caféine. On la récolte surtout en Côte-d'Ivoire et en Guinée où la médecine indigène en fait une grande consommation. Sa carrière européenne : des vins fortifiants, des extraits et des granulés.

### *Strophantus*

Le bois et les racines de l'ouabaïo et du strophantus, arbrisseaux poussant au sein et à l'orée de la forêt dense, du Tanganika à la Côte-d'Ivoire et à la Guinée, renferment un hétéroside, l'ouabaine, identifié en 1888 par Arnaud, et indiqué comme cardiotonique. Un regain d'intérêt : les graines de strophantus servent à la synthèse de la cortisone<sup>1</sup>. Guinée, Cameroun et Gabon en procurent de 10 à 15 t, à la France d'une part, à la Grande-Bretagne d'autre part.

### Autres régions :

*Madagascar* et les Comores sont traditionnellement synonymes d'arômes, d'essences et de parfums. Mais la pharmacie n'est pas seule cliente et ne leur demande pas plus de 25 t de cannelle, de 10 t de girofle et de 5 t de vanille, sur un million de tonnes dans le dernier cas. Autre spécialisation : le *ricin*<sup>2</sup> venu de l'Inde et vulgarisé tant dans la Grande Ile (3.600 t) qu'au Maroc (300 t) ou en Languedoc (100 t). Selon les statistiques du Comité Interprofessionnel des Oléagineux, la consommation nationale a triplé de 1950 (5.000 t) à 1957 (17.000 t). Cependant la pharmacie ne figure plus parmi les livraisons les plus importantes ; sa part : 600 t environ, mais de qualité extra-blanche. Décapsulée, la graine est considérée en Union Indienne comme un remède souverain ; l'Europe en fit longtemps un purgatif-type, doux et d'administration facile.

Les antipodes participent enfin à l'approvisionnement de l'industrie pharmaceutique, les *Antilles*, avec le rhum et la *Nouvelle-Calédonie*, avec l'essence de niaouli (10 t) qu'on emploie en friction contre les rhumatismes chroniques, ou sous forme d'huile niaoulée dans les services hospitaliers.

## L'APPEL A L'ÉTRANGER, HORS D'EUROPE

Nous ne possédons que des renseignements fragmentaires sur l'ensemble de la production mondiale de plantes médicinales et sur ses variations locales. D'où l'intérêt de l'étude de R. Paris et H. Moyse-Mignon, qui complète le tour d'horizon sur la France et soulève les questions d'actualités<sup>3</sup>. Le trafic est toujours considérable, avec 60.000 à 75.000 qm annuellement importés. Il convient, dès à présent et surtout pour les alcaloïdes, de faire entrer en ligne de compte, non plus seulement la matière première elle-même, mais le produit de base, brut, déjà fortement valorisé. C'est pourquoi nous examinerons, en priorité, le cas d'espèces renfermant des principes actifs essentiels.

## DE L'EXTRÊME-ORIENT A L'EUROPE : L'OPIUM ET SES DÉRIVÉS

### *Pavot*

Herbacée annuelle pouvant atteindre de 1 m à 1,20 m de haut et porter de vingt à trente têtes. le pavot se plaît dans les régions tempérées et chaudes d'Asie et d'Europe, de la Mandchourie à la France. Les conditions les plus favorables se trouvent réunies dans les montagnes moyennes de Chine, du Haut-

<sup>1</sup> p. 94.

<sup>2</sup> (107).

<sup>3</sup> (130).

Laos, de l'Inde (350 t/an selon R. Paris), de l'Iran (100 à 400 t) et de la Turquie (1.300 t). La pharmacie retire l'opium, principalement, de la variété à fleur blanche, dite de Smyrne, dont l'aire d'extension se prolonge de Turquie jusqu'en France au travers de la Macédoine et de la Yougoslavie. Elle y couvre des surfaces réduites, peu comparables à celles du Moyen et de l'Extrême-Orient, mais aux cultures très soignées. Des sols riches, régénérés de préférence par alternance avec d'autres plantes, un climat doux, sans pluies violentes en période de maturation, car celles-ci provoqueraient la dilution du suc. Une quinzaine de pieds par mètre carré, récolter lorsque la tige noircit au cours du mois de juillet, inciser les capsules dont le rendement peut varier de cinq à soixante-dix kilogs par hectare et qui ne contiennent pas plus, chacune, de 0,05 g de suc : tout ce travail requiert une main-d'œuvre habile et spécialisée, temporaire, telle qu'on peut la trouver dans les contrées excellent dans le jardinage. La pâte ainsi obtenue est ensuite pétrie pour constituer des blocs, que l'on emballe dans des feuilles en vue de leur conservation. Il faut au total près de deux cent cinquante heures de manipulation diverses par kilog d'opium brut, que collectent des entreprises de ramassage avant de le rétrocéder à des courtiers.

### Opium

C'est un latex épaissi, contenu dans le pavot à fleurs blanches ou « *papaver somniferum* », dont les feuilles servent aussi à préparer des baumes et des onguents. Pratiquée dans le Nord de la France, dans le Centre et en Provence, sa culture a permis de recueillir, moyenne 1952-1956, 400 à 450 t de capsules par an. La pharmacie galénique en a retiré un extrait (108 t en 1952 — 52 t en 1956) et la chimie extractive des quantités croissantes d'opium brut : 40 t en 1952, 79,6 t en 1956, avec un rendement à peu près constant et oscillant de 13,2 à 10,6 %. Pour parer à l'insuffisance de la récolte qui ne couvre normalement que 40 à 45 % de ses besoins, la France pourrait demander le complément au pavot à œillette variété à fleurs rouges, cultivé à beaucoup plus grande échelle. Elle ne l'a fait toutefois qu'en temps de disette, par exemple lors de la guerre de 1939-1945, car le rendement trop faible ne permet pas d'assurer, économiquement, une rentabilité suffisante. On procède donc, habituellement, à des importations. La production licite<sup>1</sup> d'opium brut déclarée au Comité Central Permanent depuis 1952, s'élève à 800 t, pour l'ensemble du monde, soit à peine la moitié de ce qu'elle était entre 1932 et 1936. Chine exceptée, elle se circonscrit pratiquement entre trois pays : l'Inde (350 t), la Turquie (250 t) et l'U.R.S.S. (110 t), par suite de l'élimination de l'Iran, très récente puisque la culture n'y fut interdite qu'en 1956, de l'Egypte, du Japon et de l'Indo-Chine. Nos fournisseurs, cette même année : l'Iran (71 t), l'Inde (20 t), et la Turquie (8 t). Il nous faut donc, géographiquement, réviser nos achats et les répartir sur les deux derniers pays, où existe d'ailleurs un monopole d'Etat. Dans le domaine des stupéfiants, qui mettent en jeu des intérêts puissants, la consommation à des fins médicales doit bénéficier de accords et conventions de 1912, 1925, 1931, 1946 réglementant strictement la fabrication, le commerce et les usages de la drogue. La limitation fait l'objet d'un contrôle, que renforcent les certificats d'exportation.

### Alcaloïdes

L'opium est indiqué, en tant que calmant, dans les crises gastriques et entre dans de nombreuses formules : extraits, élixir parégorique, teintures. Il renferme surtout plusieurs principes actifs, dont les titres sont assez variables : morphine : 5 à 25 %, codéine 0,2 à 2 %, thébaine, papavérine... les deux premiers ont joué en thérapeutique, un rôle particulièrement important.

Analgésique, soporifique et antispasmodique, la *morphine* fut isolée par Derosne et Courtois en 1804, inaugurant une carrière quelque peu différente de celle de la quinine qu'elle précédait d'une quinzaine d'années. Après la guerre de 1914-1918, la production mondiale prit des proportions inquiétantes, jusqu'à l'aboutissement du protocole de 1931. La première conséquence de cet accord fut la chute de la fabrication de l'alcaloïde, très sensible en France puisqu'elle fut ramenée de 12.100 à 8.700 kg en moins de deux ans.

Stabilisée ensuite, à partir de 1931, autour de 6.000 kg, elle remontera en 1956 à 8.907 kg. A cette date, nous n'étions plus, parmi les principaux producteurs, qu'au quatrième rang, à égalité avec l'Allemagne Fédérale (8.719 kg), dépassés par les Etats-Unis (16.650 kg), la Grande-Bretagne (15.299 kg) et l'U.R.S.S. (10.809 kg). Les exportations elles-mêmes ne portent que sur quelques dizaines de kilogs (27 en 1956, 98 en 1957), situation d'ailleurs inchangée depuis le coup de frein de 1931, qui réduisit à néant (14 kg), une de nos meilleures positions (1928 : 2.187 kg).

<sup>1</sup> (128).

La quasi totalité de la morphine est utilisée sur place : une faible partie, sous forme pure : 149 kg en 1952, 227 kg en 1956. L'essentiel est transformé en *codéine* ou méthylmorphine, responsable avec une augmentation de 4.763 à 6.508 kg en cinq ans (1952-1956) des progrès de l'industrie de la morphine, en *dionine*, ou étylmorphine, passée de 976 à 1.905 kg durant la même période, enfin en pholcodine. Seul le premier alcaloïde fait l'objet d'une exportation importante vers l'étranger, surtout depuis 1956, les expéditions atteignant en 1958 1.000 kg, représentant une somme de 73.656.000 f.

L'ensemble des sels, regroupés sous la dénomination « morphine et dérivés <sup>1</sup> » et que les entreprises pharmaceutiques situées dans les régions parisienne et lyonnaise ont livré depuis 1930, atteste d'une remarquable stabilité, avec une moyenne annuelle de 6.000 kg, les points les plus bas et les plus hauts, qui encadrent la guerre de 1939-1945, correspondant à un excédent, puis à une reconstitution des stocks. Ch. Lespagnol, traitant tout récemment <sup>2</sup> des succédanés synthétiques de la morphine, indique qu'en fait les besoins ont augmenté, couverts successivement par le pyridosal (1938), puis par la méthadone allemande (Hæchst 1946) et la péthidine.

## DE L'AMÉRIQUE DU SUD A L'EXTRÊME-ORIENT

### *La cocaïne*

Arbrisseau de deux à trois mètres de haut, le cocaïer, ou hayo des Péruviens, croît spontanément dans les Andes, sous un climat chaud et humide, à des altitudes comprises entre 1.300 et 2.000 m. Introduite à Ceylan en 1870, puis à Java en 1883, la plante fut par la suite interdite dans le Commonwealth si bien que la production mondiale des feuilles (13.113 t en 1954) demeure circonscrite entre trois pays de l'Amérique Latine : Pérou (9.907 t), Bolivie (3.000 t), Colombie (180 t) d'une part, et l'Indonésie (25 t) d'autre part. La plus grande partie est utilisée pour la mastication, le reste, 5 % environ, pour la fabrication de l'alcaloïde ou en pharmacie galénique. C'est le cas, notamment, des cultures extensives de Java, pauvres en cocaïne et riches en cinnamyl, alors que leurs homologues américaines permettent, surtout avec des feuilles situées à la base de l'arbuste, d'atteindre des rendements plus élevés : 1.800 à 2.500 kg, par an et par hectare, durant trois à cinq années, pour 0,42 à 1,06 % de drogue brute. La perte est d'ailleurs considérable : après séchage à l'air libre, à l'ombre, le taux de l'alcaloïde diminue progressivement, si bien que les approvisionnements doivent être fréquemment renouvelés et que les achats par les laboratoires pratiquant l'extraction s'effectuent sur le titre à l'arrivée et non sur celui des lieux d'expédition, ports de Callao et de Pacasmayo.

La production mondiale de cocaïne, objet d'une surveillance analogue à celle de l'opium <sup>3</sup> a diminué de moitié depuis une trentaine d'années, les moyennes étant tombées de 4.000 à 2.100 kg pour les périodes 1932-1936 et 1952-1956. Celle de la France a décliné dans des proportions beaucoup plus grandes encore, puisque de 900 à 1.000 kg vers 1930, elle était descendue à 300-400 kg avant la guerre, pour baisser ensuite régulièrement, après une légère reprise, de 231 kg en 1952 à 106 kg en 1956. Il faut dire que le chlorhydrate de cocaïne, stupéfiant, mélange anesthésique, s'est révélé trop brutal, et qu'il doit être appliqué en outre à une dose thérapeutique voisine de la dose toxique. Il fut donc partiellement remplacé par des produits de synthèse, d'un emploi moins délicat pour le système nerveux : stovaine, novocaïne, tétracaïne. Actuellement, la France reçoit des feuilles de Bolivie (5.000 kg en 1956) et du Pérou (1.992 kg), les travaille dans la Région Parisienne, à Saint-Ouen et à Houdan, ainsi qu'à Rennes. Elle exporte assez irrégulièrement de 2 à 30 kg de cocaïne, vers l'Afrique Noire ou quelques pays européens, comme la Yougoslavie.

### *L'ipéca*

Petite plante ligneuse, l'ipéacanha est une rubiacée originaire des forêts humides du Brésil. Les renflements des racines renferment un principe : l'émétine, médicament spécifique de l'amibiase et tonique stomachique. L'ipéca provoque en outre, une violente irritation des muqueuses, d'où son emploi comme vomitif. Sa croissance lente, sa culture peu économique et l'échec de son introduction en Indochine et en Côte-d'Ivoire incitèrent la France à se retrancher derrière les importations (1.700 à 6.000 kg de

<sup>1</sup> (125).

<sup>2</sup> (117).

<sup>3</sup> (128).

racines par an), d'où une impasse durant la guerre, la carence correspondant à une période de recrudescence de la dysenterie amibienne. La collecte rapporte peu : 5 à 6 kg de racines par jour et par personne, c'est pourquoi le Brésil, les Indes et la Malaisie, possèdent des plantations de 150.000 pieds à l'hectare, soit pour 50 à 80 racines par pied, un rendement de 60 à 80 kg par hectare. Selon R. Paris, la récolte de l'Union Indienne s'élève à 20.000 t. Le Commonwealth, la Communauté Française et la plupart des pays chauds consomment l'essentiel de la production mondiale d'émétine, relayée aujourd'hui par des médicaments de synthèse.

#### *La strychnine*

Arbre de taille moyenne, le vomiquier habite les forêts des régions sèches de Ceylan, des Indes et de la Birmanie. Sa noix contient de 1,5 à 5 % de principes actifs, le principal étant la strychnine. Poison violent, tétanisant, celle-ci agit sur les centres vaso-moteurs du bulbe ; elle permet, à petite dose, d'améliorer les réflexes, d'augmenter la pression artérielle. Aux trois pays précédents se joignent le Laos et le Cambodge pour ravitailler les quatre producteurs de sulfate de strychnine : l'Allemagne, la Grande-Bretagne, les Etats-Unis et la France, cette dernière par les soins de quelques laboratoires parisiens. Les quantités de sels mises annuellement sur le marché paraissent assez variables depuis 1948 : les maxima atteignent et dépassent légèrement 3.000 kg, et l'on enregistre des creux de 800 à 1.000 kg durant plusieurs années. Une notable partie de la strychnine est exportée à l'étranger, dans des proportions inégales selon les époques : 425 kg en 1956 (4 millions de fr), 1.400 kg en 1958 (15 millions).

#### Extension du groupe des plantes à alcaloïdes

Les quatre exemples précédents : morphine, cocaïne, émétine et strychnine ne doivent pas être tenus pour limitatifs. Dresser un tableau plus complet de l'industrie extractive puisant parmi les végétaux de la flore étrangère ou d'Outre-Mer, exige de citer encore :

— *La pilocarpine*, présente dans les feuilles d'un arbre brésilien, sudorifique et, pour l'usage externe, lotion du cuir chevelu. La production française durant les dix dernières années : de 60 à 160 kg par an.

— *La caféine*, qui existe à l'état libre et en sels dans le café ainsi que dans le thé. On l'administre sous forme de bromures, de bromhydrates et de citrates pour lutter contre les affections du cœur et contre les névralgies. Les exportations : 60.680 kg en 1956 et 126.800 kg en 1958, soit 100 à 250 millions de francs.

— *La théophylline*, accompagnant la caféine et issue des mêmes matières premières ; diurétique, préparée par synthèse, presque exclusivement importée avant 1928, elle fait l'objet aujourd'hui d'exportations remarquées : 14.450 kg en 1956, 27.400 en 1957, 42.300 en 1958.

— *La théobromine*, homologue inférieur de la caféine, retirée des fèves de cacao concassées, possède un pouvoir semblable à celui du principe de base. Même observation au regard des expéditions : 18.600 kg en 1956, 21.000 kg en 1957 et 22.900 kg en 1958. La fabrication globale des trois alcaloïdes voisins approchait 60.000 kg environ en 1938, chiffre atteint à nouveau en 1949, date à partir de laquelle les statistiques n'ont plus été publiées. Une certitude toutefois : l'accroissement notable de la production, attestée par la somme des exportations qui, en 1958, dépassait 192.000 kg.

— *La nicotine*, contenue à raison de 6,8 % dans les tabacs de Virginie, de 8 % dans ceux du Lot, et que nous pouvons, par conséquent nous procurer sur notre propre territoire. Importatrice en 1938 (1.710 qm), la France a inversé la situation dans les proportions de 1 à 10, livrant à l'étranger jusqu'à 11.800 qm en 1958.

Toutes les formules de ces alcaloïdes sont connues et leur carrière déjà ancienne. Leurs applications ne sont pas toujours réservées à la seule pharmacie. Enfin, dans la préparation, la pression des procédés chimiques, de la synthèse organique, se fait de plus en plus sentir.

#### Autres sources lointaines

*L'Orient*. — Parcourons, mais en sens inverse, la route des Arabes et des Portugais. C'est d'abord l'Arabie, puis l'Iran, avec le pavot, mais aussi le *henné* tonique contre les blessures et conseillé pour les soins du cuir chevelu. Plus au Nord, sur les hauts plateaux du Turkestan Russe, l'armoise *semen-contra*, à l'état spontané et que l'on retrouve à quelques milliers de kilomètres, en France et au Maroc, apportée

par les botanistes. Climat de mousson, forte population, sous-alimentation, épidémies, l'Union Indienne porte ses espoirs sur la quinine, le *chaumoolgra*, l'émétine ; elle connaît encore toute une flore officinale, à laquelle la France emprunte, notamment, le *séné* purgatif de Tinnevely, le *lemon-grass* tonique. Par les entrepôts de Chang-Haï et de Hong-Kong, la Chine, pays de l'opium, exporte aussi une résine aromatique : le *benjoin*. Le Japon enfin détenait le monopole du *camphre* antirhumatismal, avant que la synthèse ne vienne le battre en brèche ; il possède aussi un mucilage naturel, tiré d'une algue, la gélouse *agar-agar*.

## Le nouveau monde

L'apport de l'Amérique Latine, tempérée et surtout tropicale, a été considérable, puisque ces régions furent le berceau des principaux alcaloïdes, morphine et atropine exceptées. Il faudrait encore mentionner quantités de drogues portées au Codex ou inscrites dans les pharmacopées locales : les essences brésiliennes, ainsi que le café et le ricin, les *baumes de Tolu* (Colombie) et du *Pérou*, liquide sirupeux retiré d'une écorce de légumineuse, le *boldo* chilien, la *salsepareille* mexicaine aux racines dépuratives, le *bois de Panama*, sternutatoire.

L'Amérique du Nord fournit également à l'Europe plusieurs spécimens de sa flore originale. Provenant surtout du Nord des Etats-Unis et du Sud du Canada, la *lobélie* est utilisée entière dans les cas d'asthme, d'asphyxie et de paralysie des voies respiratoires. Introduite à Etrechy, essayée en Bretagne, elle fait cependant l'objet d'importations, les prix pratiqués en Amérique étant plus faibles pour un rendement beaucoup plus élevé. Autres espèces : les feuilles d'*hamamelis*, sédatives, décongestionnant du système nerveux, en culture semi-forestières ; l'*hydrastis* calcifuge, dont le rhizome guérit des hémorroïdes, et qui fut, sans grand succès, transplanté dans les Vosges ; la *podophylle* enfin, plus méridionale, les fruits de la *passiflore*, sédative et purgative, spontanée, de la Virginie à la Floride.

## SIMPLES — ATOMISATS — EXTRACTION

La pharmacie galénique excelle à préparer les plantes sous les formes les plus variées : infusion, sirop, vin, teinture, solution, extrait fluide ou mou, alcoolique, aqueux, gras, intrait, atomisat. Pour mesurer les progrès réalisés, comparons les méthodes, telles qu'elles ressortent de la pharmacopée.

### LE PASSÉ :

L'alcoolat Vulnéraire faisait appel à des espèces indigènes, au nombre de dix-sept, principalement : absinthe, basilic, marjolaine, menthe, romarin, sauge, serpolet.

L'alcoolat de Fioraventi, à des apports, parmi lesquels : cannelle, dictame de Crète, gingembre, laurier, muscade, myrrhe.

Dans les deux compositions, la préparation se réduisait à une macération dans l'alcool, à une distillation.

TECHNIQUES MODERNES, telles qu'elles ont été récemment présentées par les Laboratoires Dausse<sup>1</sup> dans leurs installations d'Ivry et d'Etrechy.

L'effort a d'abord porté sur les *extraits*. Les plantes arrivent en l'état (en effet, il est toujours beaucoup plus difficile de détecter les fraudes lorsqu'elles sont réduites en poudre), puis sont pilées (1 à 5 t par jour en moyenne à Ivry), et traitées par des solvants. Selon la nature de l'extrait, il est alors procédé à un épuisement par l'alcool ou par l'eau. Après pré-concentration dans un évaporateur, dont le rendement peut atteindre 1.000 l à l'heure, le jus est finalement distillé sous vide dans d'autres évaporateurs, à raison de 400 l par heure pour le plus important, pour donner un extrait mou contenant au maximum 20 % d'eau. L'ensemble des opérations, qui durait autrefois 8 jours, a pu être dans certains cas considérablement amélioré, et ne plus demander que quelques heures.

<sup>1</sup> (180).

Les *atomisats*, derniers venus, consistent en une transformation en brouillard de l'extrait à sécher, grâce à l'écoulement du liquide sur un disque tournant à très grande vitesse : 8.000 à 50.000 tours-minutes. De l'air chaud et sec s'empare de l'humidité ; les produits solides, ainsi libérés, donnent une poudre fine, extrait sec très avantageux car d'emploi plus facile et se conservant mieux. Le principe en est simple, mais la mise au point très difficile.

La valorisation de la matière va de pair avec les techniques et les prix s'établissent en conséquence, de la teinture au 1/10 : 400 à 800 f le kilo net, à l'extrait mou aqueux ou alcoolique : 1.000 à 10.000 f (avec quelques exceptions comme les extraits d'Opium et d'Ipéca), à l'intrait et aux extraits totaux dont la valeur s'échelonne de 20.000 f à 100.000 f.

Dausse, qui figure parmi les plus importantes entreprises de *produits de base galéniques*, traduit, à l'échelle industrielle, la variété des espèces travaillées ainsi que celle des formes : 50 teintures différentes, autant de sirops et concentrés pour sirops, de nombreuses solutions, 30 extraits fluides courants, plus de 50 extraits mous courants, une dizaine d'intrains secs et enfin plus de 50 sortes d'atomisats.

L'extraction des *alcaloïdes* et des *hétérosides*, à laquelle se livrent, au total, une dizaine de fabricants parisiens et lyonnais, spécialisés depuis un siècle dans quelques principes traditionnels et ajoutent au fur et à mesure les dernières acquisitions, constitue une branche les plus originales et les plus actives de l'industrie chimique pharmaceutique. Nous en connaissons la structure, propre à chaque produit, mais qui se résume à :

— un approvisionnement en plantes soit collectées sur le territoire par leurs propres soins ou par celui d'herboristes en gros, soit importées de l'outre-mer ou de l'étranger ;

— une extraction demeurée classique depuis Pelletier et Caventou : traitement par l'eau acidulée, précipitation, séchage du dépôt, reprise par l'alcool, cristallisation, purification ;

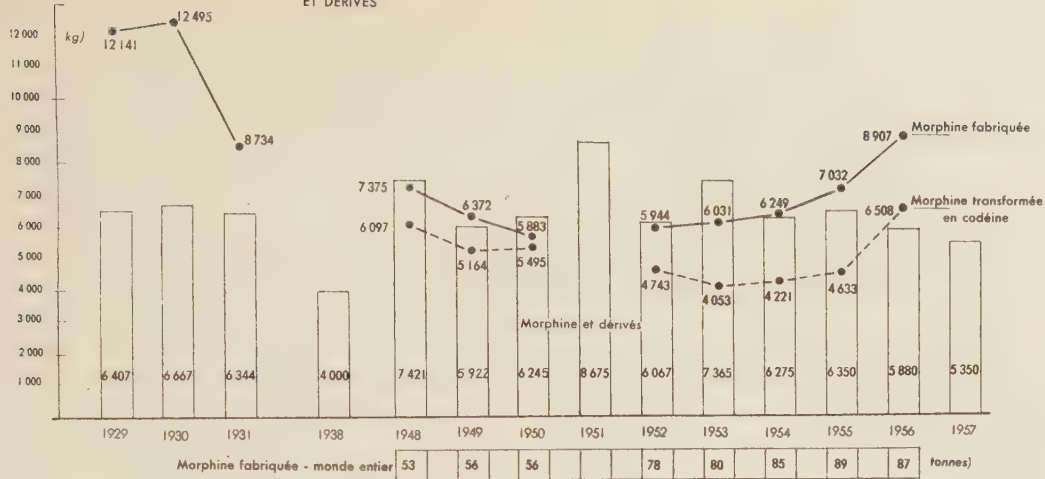
— un apport complémentaire, auprès des fournisseurs européens et américains, en matière brute, tantôt parce que la production nationale est déficitaire, tantôt parce qu'elle serait trop onéreuse ;

— la composition des sels, conformément aux formules du Codex.

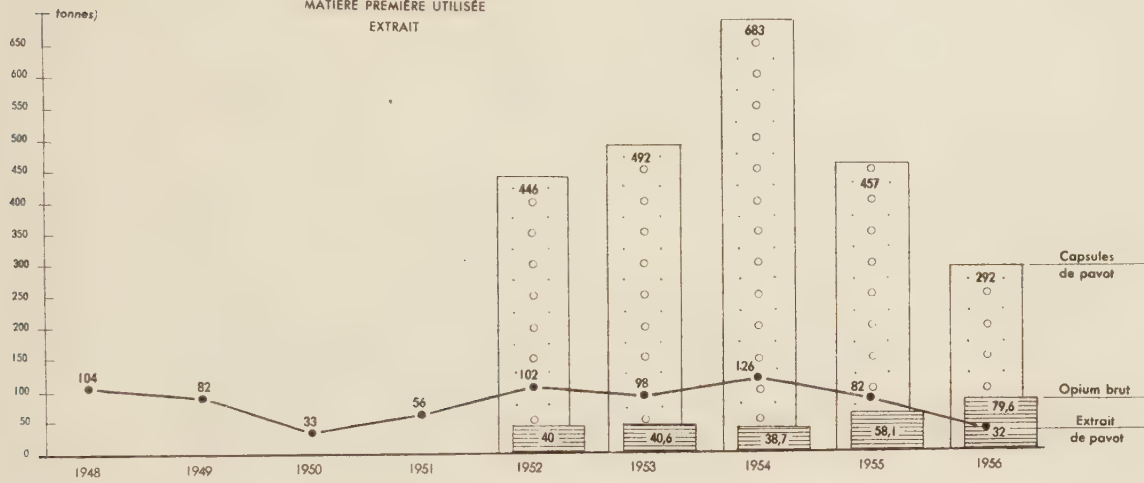
Le commerce extérieur traduit, durant les dix dernières années, ces différentes tendances. La France reçoit, outre les écorces, les feuilles et les racines, quelques principes déjà valorisés ; elle envoie des quantités importantes, de 1.000 à 2.000 Qm selon les années pour les alcaloïdes, de 40 à 100 Qm pour les glucosides, représentant des sommes relativement modestes, auxquelles il faudrait adjoindre celles de très nombreuses spécialités dans la composition desquelles entrent, à des titres divers, l'une ou l'autre de ces drogues.



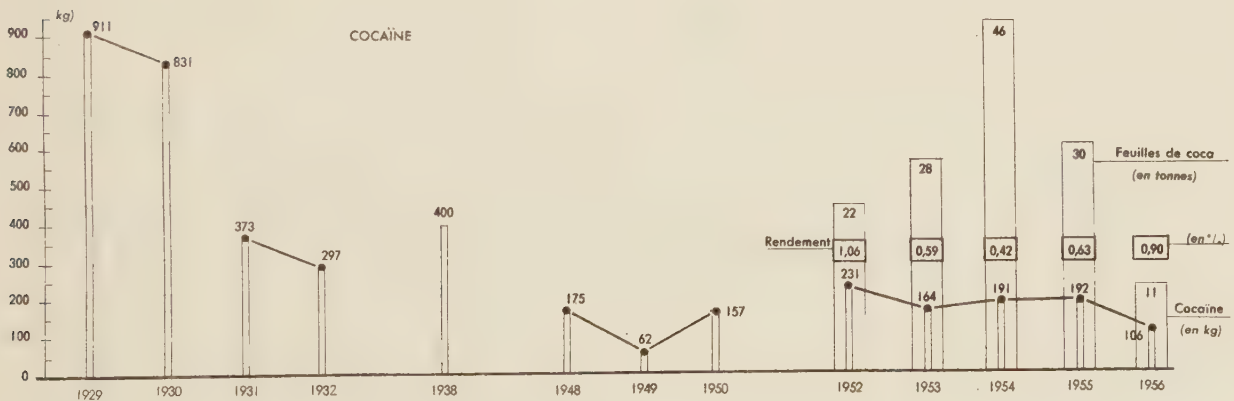
# MORPHINE ET DÉRIVÉS



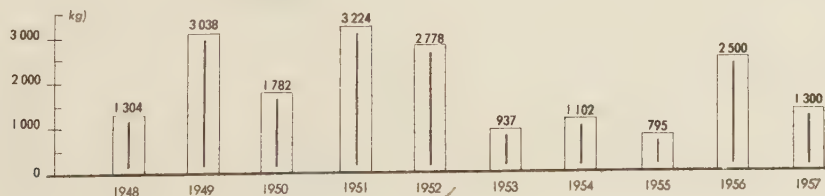
## MATIÈRE PREMIÈRE UTILISÉE EXTRAIT



## COCAÏNE



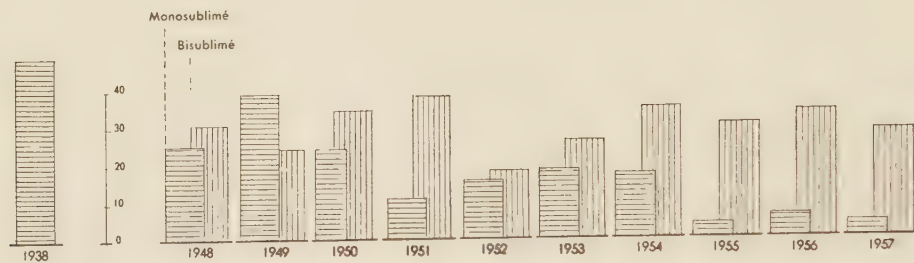
## SULFATE DE STRYCHNINE



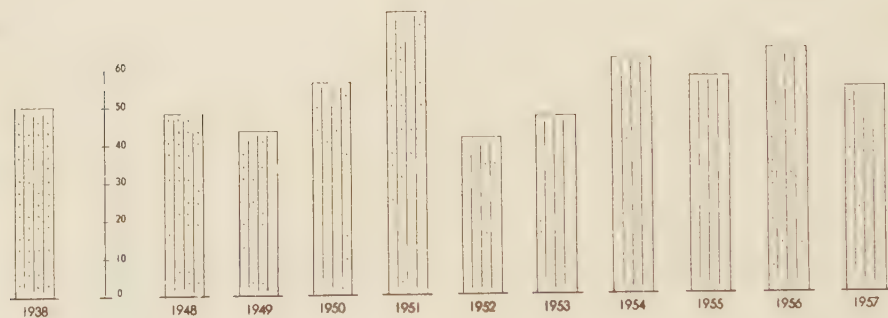
ORIGINE  
DE QUELQUES PRODUITS DE BASE



IODE



IODURES



SELS DE BISMUTH



## CHAPITRE IV

# LES MINÉRAUX

Le règne minéral pose à l'industrie pharmaceutique moins de problèmes que le règne végétal, même dans le cas, original, de l'iode, à cheval sur l'un et sur l'autre, puisque cet élément peut être retiré des algues. Il s'agit d'obtenir un corps simple et, à partir de celui-ci, plus généralement, un sel répondant, comme les principes actifs, à certaines conditions de qualité et de pureté. La thérapeutique l'administrera tel quel ou incorporé à un excipient, ou bien encore, repris par la chimie organique, sous forme de composés : ainsi les arséno-benzols. Ici, moins d'incertitudes que pour les plantes médicinales : pas de séchage, de recherche et d'extraction des alcaloïdes, pas de stabilisation. Les notions de récolte et de rendement n'ont plus le même sens et la même acuité.

Sur le plan économique, trois cas peuvent se présenter. La politique adoptée à l'égard des minéraux par l'industrie pharmaceutique présente une certaine analogie avec celle que la France pratique pour les plantes, avec toutefois cette restriction qu'il ne peut être question de recourir à des synthèses pour tourner les difficultés d'approvisionnement :

— ou le sous-sol métropolitain, à défaut celui de l'Outre-Mer, renferme les minerais et les métaux désirés ; on s'en remet alors aux industries extractives qui fournissent la matière première ; ainsi le brome ou le talc ;

— ou les gisements sont insuffisants, inexploitable, voire totalement absents dans les couches géologiques de la France ; alors il faut importer ; exemples : le bismuth ou le bore ;

— ou enfin les sels, composés organiques, sont fabriqués à l'étranger dans des conditions plus favorables que chez nous : prix de revient modique, quantités importantes, détention d'un monopole. Les produits purs proviennent, intégralement ou en partie, de pays en majorité européens, comme l'Allemagne ou la Grande-Bretagne, et les laboratoires les spécifient ; ainsi le gluconate de calcium,

Hormis quelques centres isolés, dépendant ou non des entreprises parisiennes : tels Rennes ou Serquigny, les régions de Paris et de Lyon réunissent l'essentiel de la production à ses deux stades : les produits de base, la spécialité. L'industrie des minéraux peut faire l'objet d'une activité unique, déjà ancienne et remontant soit au milieu, soit à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Elle s'est développée sous l'étiquette de la droguerie et marche de pair, fort souvent, avec l'extraction des alcaloïdes. Elle rassemble alors une vingtaine d'établissements, situés pour la plupart dans la banlieue des deux agglomérations. Mais la préparation des sels peut aussi constituer une des branches — on dit parfois un « département » — plus ou moins importantes, soit des grands laboratoires, à Vitry-sur-Seine, à Romainville, soit enfin des entreprises de la chimie minérale et organique concentrée surtout à Paris, à Lyon et dans le Nord de la France. Dans l'une comme dans l'autre catégorie, la phase initiale, prépharmaceutique, qui place le

fabricant dans la position de fournisseur à l'égard des laboratoires, n'occupe pas plus de 50 à 100 ouvriers par atelier. Les tonnages livrés sont encore importants, le conditionnement s'effectue « en vrac », les prix demeurent peu élevés.

La participation du règne minéral à la mise au point des médicaments ne s'arrête pas là puisque la synthèse organique puise largement dans les acides chlorhydrique, sulfurique et autres, ainsi que dans le gaz ammoniac, pour mener à leur terme ses réactions complexes. Cette intrusion permet, par voie de conséquence, mais indirectement, de pousser beaucoup plus loin l'exploration de la matière destinée à fournir, après de longs détours, d'autres applications médicales. Sans aller, présentement, jusqu'à ces extrémités, dressons un rapide inventaire des ressources offertes par les sels qui revêtent au surplus, avec l'iode d'une part, les sources thermales d'autre part, deux aspects particulièrement originaux.

## Le cas des algues et de l'iode

Les algues renferment de l'iode, mais leur intérêt ne se limite pas à cette particularité — leurs diverses utilisations, déjà fort anciennes, toujours d'actualité et peut-être susceptibles de nous réserver encore des surprises, s'adressent en outre à des secteurs variés de l'économie. Très récemment A. Bezanger en a indiqué les diverses propriétés <sup>1</sup>.

— D'abord les laminaires d'eau douce, chlorelles riches en vitamines C et K, algues vertes auxquelles on a songé pour la synthèse de la cortisone.

— Passons aux variétés marines, de couleur rouge, avec le gelidium japonais, abondant sur les côtes de Yeso. Elles procurent la gélose agar-agar, qui sert à épaissir les bouillons et à former des mucilages. Elles croissent aussi sur les rochers découverts de l'Atlantique Nord, en Irlande, en Grande-Bretagne et en France où, traitées dans la Manche à Baupré, par la SATIA (1.200 à 1.700 t) <sup>2</sup>, elles libèrent leurs constituants organiques : algine et carraghénine exportées en Allemagne ou en Suisse. Les algues brunes, denses sur les côtes bretonnes, demeurent les plus recherchées. Les goémones apportent d'abord, à l'agriculture locale, une fumure appréciée. Malgré leur léger effet laxatif ils entrent dans l'alimentation humaine comme dans celle du bétail. Mais la Pharmacie semble jusqu'à présent s'être taillé la meilleure part :

— l'acide alginique, principe gélifiable mis en évidence par l'anglais Stanford en 1880, capable d'absorber cent fois son poids d'eau et ayant des propriétés purgatives et émulsionnantes,

— l'alginate de calcium, hémostatique, la carraghénine anticoagulante,

— des oligo-éléments contre la décalcification, des provitamines, ceci dans la mesure où les protides sont rendues assimilables, des poudres antirachitiques,

— des bouillons de culture solides, à base de gélose, très utiles en bactériologie, car la pseudosolution, encore liquide à 42°, devient ferme à 37°.,

— enfin, comme nous l'avons dit, des excipients et des mucilages.

Depuis que Courtois en a démontré, en 1811, l'intérêt physiologique <sup>3</sup>, l'iode reste, traditionnellement, un des meilleurs débouchés des algues. Antiseptique cicatrisant, pansement, ce corps fait preuve également d'une activité pharmacodynamique contre la tuberculose pulmonaire, la syphilis, l'artériosclérose, l'asthme et la bronchite. Si la mercurèse, moins irritante, a couramment remplacé l'iode en chirurgie et, pour soigner les plaies, dans les dispensaires et les officines, les autres indications, concernant les iodures dérivent au profit de la pharmacie jusqu'à 75 % de la production mondiale.

La France fut et demeure particulièrement attentive à l'évolution de l'industrie et du marché de l'iode, autour duquel gravitent des questions de matière première et de concurrence commerciale portant sur le produit pur. Brûlant des varechs à la place de bois, Courtois étudie les cendres et découvre le corps simple. Dès 1828, de Launay et Villedieu mettant en service au Conquet, épice de algues brunes bretonnes, une exploitation patriarcale pour le traitement des laminaires et la production couvre rapidement les besoins, avec 48 t en 1838 et 60 t en 1861. Quelques années plus tard, la Société

<sup>1</sup> (84).

<sup>2</sup> (108).

<sup>3</sup> (147).

des Nitrates de Tarapaca, devenue chilienne, commence à exporter vers l'Europe, grâce à une fabrication accélérée et à des prix inférieurs, par petites doses d'abord (15 t en 1868), puis en quantités accrues (35 t en 1875). Il y a là une menace directe pour l'industrie bretonne et ses émules britanniques et norvégiennes, la consommation étant de beaucoup inférieure aux disponibilités, la lutte s'engage, qui aboutit à une entente internationale, conclue en 1879 : la « Combinacion de Yode », siégeant à Valparaíso. La vente s'effectue à des taux modérés et la crise paraît résorbée, lorsqu'apparaît un autre concurrent, l'Extrême-Orient, avec les Iles de la Sonde et surtout avec le Japon.

À la veille de la guerre de 1914-1918, la Bretagne emploie plus de 300 artisans dans ses petites entreprises de l'Aber-Wrach, Port-Sall, Ploudalnezan, Lampaul et du Conquet, qui font vivre trois mille personnes en incluant les riverains et les inscrits maritimes recueillant les goémons de coupe. Cependant la production décroît lentement, de 67 t en 1909 à 59 t en 1913. Par manque de main-d'œuvre les livraisons tombent à 25 t en 1918, alors que les hostilités augmentent considérablement les besoins, aussi bien pour les approvisionnements du Service de Santé, que pour la fabrication des gaz de combat.

La paix revenue, les demandes diminuent, le travail reprend et la Bretagne, fournissant 25 t en 1925 et 39 t en 1931 revient peu à peu au niveau de 1900-1910. Dans les autres pays, qui ont reconstruit ou amélioré leur industrie, les tonnages offerts sur le marché progressent à une cadence plus élevée encore ; l'anarchie commerciale se substitue aux monopoles. Ceux-ci ont en effet aiguillonné la recherche. Fourni au début par les seules algues marines, l'iode l'est désormais, non seulement par les nitrates, mais encore par les hydrocarbures de Java, des États-Unis, de l'U.R.S.S., même par certaines eaux minérales italiennes. Des usines s'équipent partout et en trop grand nombre. Durant la période de 1920-1930, les débouchés se ferment, saturés aux alentours de 800-1.000 t par an et pour le monde entier. On fait aussi valoir, véritable mirage, le prix élevé de l'iode pharmaceutique, comparé à celui, présumé beaucoup plus bas, de l'extraction des goémons<sup>1</sup>. Pour protéger ses entreprises, la France établit un barrage douanier en 1934, ce qui freine, sans les faire complètement cesser, les importations en provenance des pays offrant le produit pur à des conditions plus favorables. Elle ne persévère pas dans cette voie et les mesures de contingentement sont rapportées quelques années plus tard. Dans l'intervalle intervient un autre facteur d'ordre social. En 1936 le syndicat des « Goémoniers Bretons » juge insuffisants les achats de cendres par le patronat, si bien que, les barèmes ayant été relevés en 1937, puis en 1939, de hauts cours seront désormais pratiqués. Une prime supplémentaire devra même être instituée, après organisation d'un Comptoir de Vente, pour enrayer l'émigration vers les ports de pêche ou les arsenaux, d'une main-d'œuvre trouvant le travail trop pénible. Tant et si bien que le déficit en iode s'accroît durant toute cette période pleine d'incertitudes, passant de 20 t en 1928 à 41 t en 1938. L'importation se révèle de plus en plus nécessaire et de plus en plus lourde, car la production d'iodures de potassium et de sodium va croissant (52 t en 1938), de même que celle de l'iodoforme (40 t en 1925, 50 t en 1930, 120 t en 1938). En compensation, la France rétrocède heureusement, à l'étranger 10 à 15 % de spécialités à base d'iode.

À la veille de la guerre de 1939-1945<sup>2</sup> treize établissements fonctionnaient encore à rythme sporadique au long des côtes bretonnes, six au Nord, sept au Sud ; mais ils n'occupaient plus que 170 personnes. Reportons-nous quinze années plus tard, vers 1955 : la physionomie des industries régionales a notablement évolué ; le stade des brûleries en brique est dépassé. Cinq usines tirent l'acide alginique, à l'Aber-Wrach, Penmarch, au Conquet dans le Finistère, à Pleubian, dans les Côtes-du-Nord et à Carentan dans la Manche. A Pleubian, par exemple, on prépare les alginates en pâte et secs, à raison de 80 à 150 t par mois, avec comme principal débouché les excipients. L'entreprise arme une flotille d'une quinzaine de bateaux, à bord desquels on coupe les algues (3.500 t pour 700 t d'alginates) à l'aide d'une faucille à long manche. Les lamineurs sont ensuite engrangés, travaillés mécaniquement, et déminéralisés. Après macération dans une solution sodique, intervient la purification, la concentration, la dessiccation et le broyage. Les divers produits, de faible tonnage et déjà valorisés, sont transportés en camion jusqu'à Paimpol, d'où ils sont expédiés, en fûts et par fer, vers Paris ou vers des ports exportateurs. L'ensemble des opérations occupe 250 ouvriers durant la bonne saison, de mai à septembre, 75 durant l'hiver.

Une telle exploitation pose la question des matières premières, qui sans être préoccupante, peut devenir sérieuse en période d'expansion. Selon Davy de Virville, il y aurait lieu, dès maintenant, d'explorer méthodiquement les fonds à proximité des rivages bretons. Cette action viendrait s'ajouter

<sup>1</sup> (82).

<sup>2</sup> (115).

à celle de la Société de Recherches, créée en 1952 par les professionnels. Quelles que soient les perspectives, en tout état de cause, l'iode obtenu à partir des algues ne fait plus figure que de sous-produit.

L'industrie pharmaceutique a fabriqué en 1957, au total, 33,7 t d'iode, quantité sensiblement inférieure à celle de 1950 (56,6 t) et de 1938 (48 t). Il s'agit, essentiellement, d'iode monosublimé, qui comptait, la même année et à lui seul, pour près de 28 t, la France faisait alors largement appel aux importations, jusqu'à concurrence de 110 t, tonnage massif représentant plus de 100 millions de francs ; notre principal fournisseur : la Grande-Bretagne. A ce prix, nous pouvions assurer une transformation en iodures en légère augmentation par rapport à 1938 (moyenne 1953-1957 : 55 t), ce qui permettait d'équilibrer la consommation. En conclusion, dans le cas particulier de l'iode, notre pays trouve plus pratique de s'approvisionner partiellement à l'étranger, invoquant des raisons économiques, alors qu'une de ses provinces possède le point de départ qui pourrait lui rendre son autonomie.

## Sels et médicaments

A l'exemple de l'opium, l'histoire de la pharmacie les range parmi les remèdes qui ont eu ou ont encore les plus longues carrières : sulfate de soude ou sel de Glauber (1625), chlorure mercurieux ou calomel (1630), tartrate double de potassium et sodium ou sel de Seignette (1672), dont la pharmacie utilisait encore 83 t en 1950 et 100 t environ en 1955 ; nitrate d'argent, chlorate de potassium (1787), bien d'autres encore. Derniers venus, radium et cobalt ont rapidement acquis une notoriété par le rayonnement et les projections agissant sur les tissus, aussi bien que par le traçage des éléments qui permet de les suivre au travers des combinaisons chimiques. Lebeau et Janot<sup>1</sup> traitent longuement de chaque corps, qu'il soit d'usage interne comme le calcium, la magnésie, le bismuth, ou externe comme l'oxyde de zinc, ou encore vétérinaire comme le cuivre, ou enfin destiné à la phytopharmacie comme le soufre. Indispensables à l'organisme, reconstituants, curatifs, préconisés seuls ou associés, dans une affection donnée, métaux et métalloïdes ont également une expression économique. En voici quelques-uns, remarquables tant par leurs indications que par les quantités distraites :

*Arsenic*<sup>2</sup>. — Les terrains cristallophylliens, métamorphiques, contiennent des filons abondants de micropikel ou pyrite arsenicale, notamment en Auvergne et dans la Montagne Noire. Les trois-quarts de la production sont toutefois fournis par les seules Mines de Salsignes, situées dans l'Aude. Parmi les principaux clients ; les colorants, pour la fuchsine, l'agriculture, pour les bouillies insecticides, enfin la pharmacie, avec au premier rang les arséno-benzols et les cacodylates. Cette dernière n'absorbe cependant qu'une modeste partie des arseniés (10.000 t/an), dont nous sommes, avec les Etats-Unis, largement explorateurs.

*Bismuth*. — L'Allemagne arrive en tête des pays producteurs de bismuth, métal que la Bohême et le Pérou détiennent à l'état de sulfure. Quelques gisements en Corrèze, dans l'Ille-et-Vilaine et dans l'Aude où il est associé à l'arsenic. Ses emplois : vaincre, sous forme respectivement de sous-nitrate et de carbonate, l'acidité gastrique, des bouillies opacifiantes. Depuis une dizaine d'années une consommation de plus en plus élevée ; tandis que les tonnages de carbonate augmentent régulièrement : 60 t en 1948 — 103 t en 1957, la progression des autres sels s'affirme plus accentuée encore : 54 t en 1938 — 116 t en 1948 — 371 t en 1958 ; dans cette progression l'azotate de bismuth figure, à peu près, pour la moitié.

*Brome*. — Chimiquement connu depuis 1826, grâce à Balard, le brome est fabriqué industriellement depuis 1865<sup>3</sup>. On le tire des dépôts salins, soit à partir des eaux-mères des marais de la Méditerranée et de Tunisie, soit comme résidu des cendres de varechs bretons après précipitation de l'iode. Longtemps, la France en détint le monopole, battu en brèche par l'Allemagne, puis par les Etats-Unis, ceux-ci intervenant durant la guerre de 1914-1918. Depuis lors, trois sociétés se partagent, chez nous, la production du métal : les Salines de Camargue (Péchiney), Port-de-Bouc (Kuhlmann) et Kali-Ste-Thérèse (Potasses d'Alsace). Trois utilisateurs aussi : la photographie, les colorants et la pharmacie ; celle-ci a recours aux bromures comme antiseptiques, mais surtout comme sédatifs agissant sur le système nerveux (hypnoses, insomnies, asthme, coqueluche, épilepsie). Enfin le brome intervient dans la synthèse de la cortisone. Sur les 300 t qu'extrayait la France en 1927 et sur les 2.500 t qu'elle livre actuellement,

<sup>1</sup> (112).

<sup>2</sup> (140).

<sup>3</sup> (109).

la part dirigée vers l'industrie pharmaceutique ne serait que de 10 à 15 % du total, donc de l'ordre de 300 à 400 t.

*Calcium.* — Treize sels de calcium sont actuellement inscrits au Codex, hommage rendu à un des éléments constants de l'organisme. Il faut aussi reconnaître que les composés minéraux ou organiques possèdent des propriétés particulièrement appréciées : chlorure de calcium, hémostatique général, et phosphates bi et tricalcique, reconstituants.

Deux produits en flèche font prime sur le marché :

le glycérophosphate de calcium :

Production : 1939 — 45 t    1947 — 47 t    Exportation : 1958 — 828 Qm pour 77 millions de francs  
1942 — 32 t    1950 — 91 t  
1946 — 74 t    Moyenne 1951-55 — 100 t

et le gluconate de calcium :

Production : 1938 — 10 t    1955 — 60,4 t    Exportation : 1958 — 13 Qm pour 1 million de francs.  
1942 — 28 t    1956 — 67,3 t    Importation « vrac » : 1958 — 66 Qm.  
1948 — 85 t    1957 — 76,8  
1954 — 81,4 t

*Magnésium.* — Son oxyde, la magnésie calcinée antiacide et laxative, s'obtient en chauffant dans des creusets du carbonate de magnésie blanc. Un seul repère statistique : 20 t en 1942 ; mais consommation actuelle très certainement bien supérieure à cette évaluation ancienne.

*Potassium.* — Le chlorate de potasse existe à l'état naturel, en Alsace et en Allemagne. Extrait par cristallisation fractionnée, il joue, dans l'organisme, un double rôle : adrenalinogène d'une part, élimination de l'acide urique d'autre part. Parmi les autres sels : l'iodure (10 à 15 tonnes par an) et le permanganate (5 tonnes).

*Sodium.* — Laxatif et purgatif, le sulfate de soude résulte de l'action de l'acide sulfurique sur le chlorure de sodium. Le « Sel de Lorraine » (160 t) est inscrit, parmi les remèdes classiques, à toutes les pharmacopées. Mentionnons aussi le salicylate, le benzoate, le citrate (10 t en 1950) et le borate de soude (120 t).

La pharmacie puise encore largement à d'autres sources, parmi les métaux et les métalloïdes elle apprête les dérivés de ceux-ci à son usage : ainsi le bore importé, la limaille de fer incluse dans un sirop à base d'iodure, le bioxyde d'hydrogène en eau oxygénée hémostatique, d'usage quotidien depuis le début du XIX<sup>e</sup> siècle jusqu'à nos jours.

## Les eaux minérales

Elles apparaissent en officine vers 1750, date à laquelle Louis XV accorde aux pharmaciens-négociants Alleaume et Delage le privilège exclusif du transport et de la vente des eaux minérales françaises et étrangères : sources de Forges, Vals, Plombières, Vichy, Seltz et Spa, qui furent les premières lancées sur le marché parisien. En contre-partie, les détenteurs étaient tenus de verser au trésor royal une redevance de 40.000 livres par an. Depuis lors, face à un arsenal pharmaceutique en perpétuelle mutation, face à des substances créées à grand luxe de recherche et qui persistent plus ou moins longtemps, paradoxe de la thérapeutique contemporaine, médecins et grand public sont demeurés fidèles aux « médicaments immuables », qui bravent, toujours efficaces, des siècles de progrès.

Le sous-sol de la France, matériel de fond comme couverture sédimentaire, renferme de remarquables bassins d'eaux minérales, qualifiées de richesse nationale et dont l'inventaire apparaît particulièrement démonstratif. Leur classification chimique en témoigne : ferrugineuses, radioactives, salines (chlorures sodiques), sulfatées (magnésiennes, silicatées, calciques), sulfurées (sodiques, calciques) et bicarbonatées (sodiques, calciques, chlorurées, arseniales, oligométalliques)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> (88).

Si nous envisageons l'implantation géographique des sources hydrominérales en France nous constatons qu'en tirant une ligne droite de Nancy à Bayonne, nous divisons la France en deux parties sensiblement égales sous le rapport de l'étendue superficielle. Mais au point de vue de la répartition des sources hydrominérales le contraste est au contraire frappant. Au Nord de la ligne on ne trouve que quelques sources appartenant aux districts secondaires avec quelques émergences ferrugineuses, tandis que le territoire situé au Sud de cette ligne renferme la presque totalité de la richesse hydrominérale de la France. Nous trouvons donc les eaux minérales groupées autour des zones de fractures ; comme on sait que la minéralisation est généralement en rapport avec les terrains traversés et que dans un même champ de fractures on a en principe homogénéité de terrains, on peut en déduire que les eaux minérales se groupent en France par régions naturelles présentant une composition chimique également homogène.

La cure thermale ne peut s'effectuer sans contrôle médical, sans ordonnance. L'eau de table est mise en bouteille par très grandes quantités dans un certain nombre de stations : Vittel (135 millions d'unités en 1950, 175 en 1957), Contrexéville (1 million en 1950, 75 millions en 1957, bientôt plusieurs centaines), Evian et Vichy principalement. Elle échappe désormais en grande partie au pharmacien qui, il y a une trentaine d'années, assurait à lui seul la quasi totalité de la distribution. Que les Français soient les premiers buveurs d'eau du monde, que la consommation soit passée de 6.775.000 d'hectolitres en 1955 à 7.800.000 en 1957 (près de 30 % de celle-ci va directement à des particuliers) nous assistons à un phénomène de commercialisation qui n'enlève rien à la qualité des eaux, pas plus qu'à la valeur des cures hermales, toujours fidèlement suivies.

## CHAPITRE V

# LA BIOCHIMIE

Le terme est désormais sur toutes les lèvres et l'on attend de la biochimie toutes sortes de miracles ! Elle rassemble de fait les activités faisant appel à des êtres vivants tantôt pour produire, tantôt pour transformer une matière première déterminée. Afin de remplir ce programme surchargé, elle s'entoure de techniques fort diverses<sup>1</sup>, de moins en moins artisanales, épuisant les ressources du Génie Chimique qui édifie à son intention de vastes usines, dans lesquelles des cuves hautes de dix mètres viennent parachever l'œuvre décelée au microscope.

Tandis que la germination poursuit, depuis les origines de l'humanité, son patient travail, la fermentation a acquis, après de longues hésitations, droit de cité dans le domaine de la santé. Rappelons les diastases, les enzymes retirés de l'orge germée, les substances solubles accélérant une réaction comme la digestion et provoquant le métabolisme cellulaire ; citons la levure de bière, minuscule champignon et thérapeutique de la colibacilliose.

Le début du XIX<sup>e</sup> siècle s'annonce comme révolutionnaire avec les alcaloïdes, ses dernières années le seront au moins autant avec la sérothérapie. Il suffira cependant de deux ou trois décades, les plus récentes, celles que nous vivons, pour que la biochimie prenne un essor extraordinaire. Ouverte avec la pénicilline, cette étape a nom antibiotiques, vitamines, acides aminés, hormones stéroïdes.

Révolution industrielle de surcroît, aussi bien par l'ampleur de la mise en chantier que par le perfectionnement très rapide des procédés employés : prélèvement en série d'organes, opérations, ablations pratiquées par l'opothérapie d'une part, copeauxensemencés, puis culture submergée dans d'immenses récipients permettant une agitation et une élaboration continues d'autre part.

Là ne s'arrêtent pas les progrès remarquables de la pharmacie et de la médecine contemporaines. Il existe en effet une « compétition salubre entre les industries biologiques et de synthèse organique totale<sup>1</sup> » qui autorise les prévisions les plus sûres, alors que les microorganismes demeurent sujets à des variations de rendement inexplicables. Incités par conséquent à composer avec la chimie, les techniciens préfèrent cependant dans nombre de cas, remplacer la matière première élaborée par les plantes ou par les animaux, coûteuse et influencée par trop de facteurs physiques, par un microbe, par une spore, dont la démultiplication est quasi indépendante du milieu géographique. Ils n'en abandonneront pas pour autant les remèdes chimiques, pas plus que les espèces végétales qui, avons-nous dit, ont fait leur preuve : digitale ou belladone.

<sup>1</sup> (122).

Pareillement, mais avec des méthodes améliorées, on conservera des médicaments traditionnels, issus eux aussi du règne animal. Les exemples abondent : nous en retiendrons quelques-uns :

— *Les graisses* : *axonge*, produit de la fusion des tissus adipeux des reins du porc, *lanoline*, substance purifiée à partir du suint de mouton, *cérat cosmétique du blanc de baleine*, fourni par le cachalot ;

— *l'huile de foie de poissons*, de foie de *morue* plus particulièrement, administrée autrefois comme fortifiant, infrastructure aujourd'hui de la vitamine A ;

— La *sangsue*<sup>1</sup>, qui tend à reprendre une certaine place dans l'arsenal thérapeutique. Les annélidés sont engraisés dans des parcs situés à Bordeaux et à Audenge où l'on se spécialise dans la race verte et grise des Landes, à Arles, pour la variété de la Camargue, enfin en Corrèze. Ici sont regroupées les hirudinées d'importation, venues des marais hongrois et yougoslaves. Au total, chaque année, plus d'un million de sangsues sont pêchées, voyagent par voie ferrée ou par avion dans des sacs de trois kilogs, eux-mêmes enfermés par quatre dans des paniers, entourés de feuilles, d'herbes et de mousse humide. Depuis 1884, on appréciait le pouvoir anticoagulant des sangsues ; désormais, les recherches ont permis la séparation des extraits hirudiniques, remettant ainsi l'animal en honneur.

## SÉROTHÉRAPIE

La situation exceptionnelle de la France dans ce domaine est solidement établie depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Sa réputation ne s'est pas démentie depuis cette époque, dominée par un seul homme, Louis Pasteur, et centrée autour de l'Institut qui perpétue ses découvertes. Elle se réfère depuis lors à toute une lignée de savants, de chercheurs, parmi lesquels émergent quelques noms, celui de Roux, celui de Calmette par exemple<sup>2</sup>.

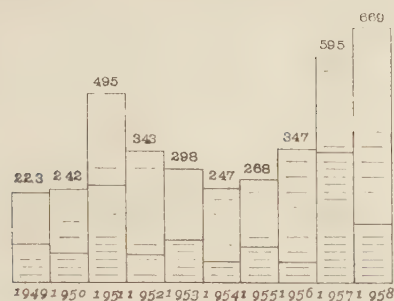
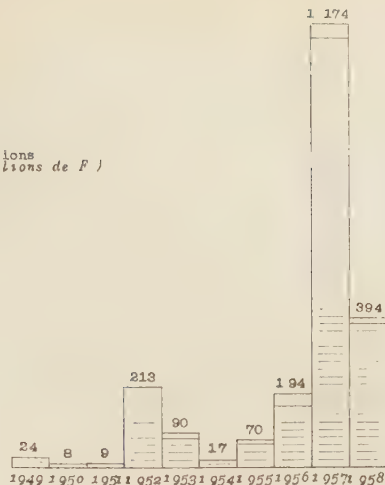
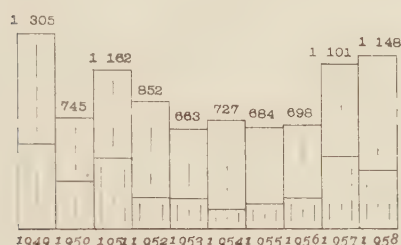
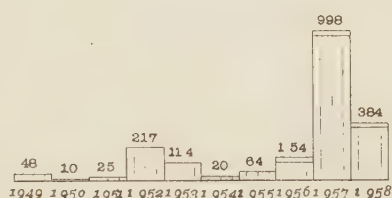
Liquide extrait du sang d'un animal vacciné contre une maladie microbienne ou contre une substance toxique, le *sérum* permet, grâce à ses antitoxines, une lutte efficace contre l'affection correspondante chez l'homme. La loi en définit la préparation et en détermine le débit : les animaux, sains et éprouvés à la tuberculine, seront d'abord placés sous la surveillance d'un vétérinaire et isolés durant une huitaine de jours, puis immunisés contre le tétanos. Prélevé aseptiquement et conservé à basse température (2 à 10°), à l'abri de la lumière et en milieu stérile, le sang des chevaux est ensuite inoculé à des cobayes afin d'en éprouver la toxicité. On peut alors introduire des doses croissantes d'antigènes et saigner lorsque la valeur du sérum est reconnue suffisante. Il suffit, en dernier ressort, de coaguler, de décanter et de conserver les préparations dans des armoires frigorifiques, car l'organisme les supporte mieux vieillies. A Garches, annexe de l'Institut Pasteur, il est procédé au choix des animaux producteurs, recrutés parmi des races zoologiquement différentes. On produit sur place les vingt sérums actuellement délivrés et toujours très largement employés en thérapeutique malgré les sulfamides et les antibiotiques. Car ils présentent un avantage majeur : la lutte préventive ; acquise en quelques heures, la protection joue en effet selon la maladie infectieuse, sur une période de huit à quinze jours.

Culture microbienne ou toxine à virulence atténuée, inoculée à un individu pour l'immuniser contre une affection donnée, le *vaccin* conserve son efficacité durant un laps de temps plus ou moins long, de l'ordre de plusieurs années. Il est injecté sous forme de suspension de corps microbiens dans un soluté isotonique de chlorure de sodium. Son origine, variable : le vaccin antirabique est obtenu à partir du système nerveux d'un lapin inoculé ; l'antivaricelleux, par lambeaux épidémiques recueillis, en milieu éruptif, sur une génisse inoculée depuis quinze jours ; les autres : des souches prélevées sur des sujets atteints d'une maladie infectieuse grave. On emploie les vaccins soit simples, comme le B.C.G., culture du bacille de Koch par multiples repiquages sur de la bile de bœuf, soit mixtes comme le (diphtérique + tétanique) ou polyvalents comme le Triple Associé Bacillaire. L'ensemble des doses distribuées par l'Institut Pasteur s'est élevé à 1.390.000 en 1956 et à 1.900.000 en 1957, pour les seules catégories suivantes : antidiphtérique, antitétanique, antityphoïdique, coquelucheux, poliomyélitique, grippal et B.C.G.

A ces quantités viennent s'ajouter celles d'autres vaccins et sérums destinés à des affections moins fréquentes d'une part, de la tuberculine d'autre part.

<sup>1</sup> (87).

<sup>2</sup> (110) — (129).

Exportations  
( en millions de F )Importations  
( en millions de F )Exportations  
( en quintaux métriques )Importations  
( en quintaux métriques. )

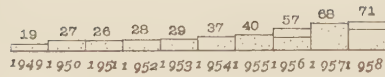
## DOSES DE VACCINS DISTRIBUEES PAR L'INSTITUT PASTEUR EN 1956 ET EN 1957

| Nature                                    | Vaccinations               | Doses   |         |
|-------------------------------------------|----------------------------|---------|---------|
|                                           |                            | 1956    | 1957    |
| Antidiphtérique .....                     | Individuelles .....        | 40.000  | 112.000 |
|                                           | Individuelles .....        | 120.000 | 62.000  |
| Antitétanique .....                       | Collectivités .....        |         | 15.000  |
|                                           | Rappel à des blessés ....  | 80.000  | 84.000  |
| Diphtérique + Tétanique ..                | (individuelles ...         | 180.000 | 151.000 |
|                                           | Enfants (collectivités ... | 100.000 | 87.000  |
|                                           | (rappels .....             |         | 110.000 |
| Triple Associé Bacillaire<br>(T.A.B.)     | Adultes .....              | 18.000  | 13.000  |
|                                           | Enfants .....              | 27.000  | 8.000   |
|                                           | Collectivités .....        | 150.000 |         |
| T.A.B. + Diphtérie<br>+ Tétanos .....     | Adultes .....              | 65.000  | 52.000  |
|                                           | Enfants .....              | 63.000  | 52.000  |
|                                           | Collectivités .....        | 76.000  | 600.000 |
| Coqueluche .....                          | Enfants .....              | 19.000  | 10.000  |
| Coqueluche + Diphtérie<br>+ Tétanos ..... | Enfants .....              | 60.000  | 130.000 |
| Antipoliomyélitique .....                 |                            | 12.000  | 110.000 |
| Antigrippal .....                         |                            |         | 20.000  |

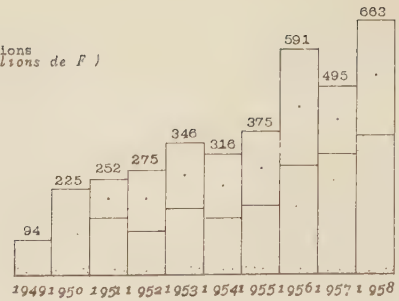
Source : INSTITUT PASTEUR (B.C.G., voir planche 4)

OPOTHERAPIE

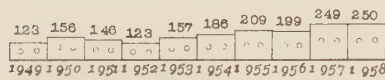
Exportations  
( en millions de F )



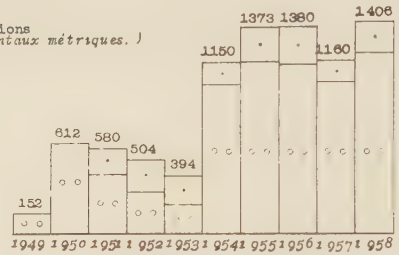
Importations  
( en millions de F )



Exportations  
( en quintaux métriques )



Importations  
( en quintaux métriques. )



CONSOMMATION MENSUELLE DES ORGANES LES PLUS UTILISES PAR LES FABRICANTS FRANCAIS DE PRODUITS BIOLOGIQUES, SELON RAOUL (139)

| Espèces            | Organes          | Produits,<br>espèces d'origine                        | Poids<br>en kg | nombre<br>de têtes |
|--------------------|------------------|-------------------------------------------------------|----------------|--------------------|
| <b>BOVINE :</b>    |                  |                                                       |                |                    |
| - Boeuf            | foie .....       | extraits hépatiques .....                             | 120.000        | 30.000             |
|                    | poumons .....    | héparine .....                                        | 150.000        | 30.000             |
|                    | hypophyses ....  | interméline - A.C.T.H. -<br>hormone somatotrope ..... | 1.200          | 200.000            |
|                    | tyroïde .....    | poudre .....                                          | 3.000          | 100.000            |
|                    | parathyroïde ... | parathormone .....                                    | 50             | 120.000            |
|                    | surrénales ....  | poudre - cortine .....                                | 3.000          | 150.000            |
|                    | pancréas .....   | insuline .....                                        | 20.000         | 100.000            |
| - Taureau          | testicules ....  | poudre .....                                          | 6.000          | 10.000             |
| - Vache            | ovaires .....    | poudre .....                                          | 2.000          | 80.000             |
| - Veau             | pancréas .....   | hormone lipocaique -<br>vagotonine .....              | 3.000          | 75.000             |
| <b>PORCINE :</b>   |                  |                                                       |                |                    |
| - Porc             | hypophyses ....  | A.C.T.H. ....                                         | 60             | 190.000            |
|                    | pancréas .....   | insuline - pancréatine -<br>trypsine .....            | 15.000         | 120.000            |
|                    |                  |                                                       |                |                    |
| <b>OVINE :</b>     |                  |                                                       |                |                    |
| - Mouton           | hypophyses ....  | A.C.T.H. ....                                         | 40             | 20.000             |
| <b>CHEVALINE :</b> |                  |                                                       |                |                    |
| - Cheval           | hypophyses ....  | hormone gonadotrope .....                             | 20             | 8.000              |

La production nationale résulte de celle de l'Institut lui-même, y compris évidemment ses filiales françaises, et de celle de quelques autres laboratoires. Parmi ces derniers figure en bonne place l'Institut Mérieux de Lyon, versé dans la sérothérapie humaine et vétérinaire.

Elle suffit largement à couvrir les besoins de la Communauté. Des importations en quantités massives, vaccin antipoliomyélitique par exemple, peuvent occasionnellement modifier, dans un cas déterminé et pour une durée limitée, les échanges de sérums et vaccins (1 000 qm et 1 175 millions de f en 1957). En général, le bilan se solde à l'avantage de la France, répondant ainsi aux désirs de Louis Pasteur lui-même.

Dans la même ligne, mais formant une activité à part, extra-pharmaceutique, mentionnons la transfusion sanguine. Malgré les difficultés d'approvisionnement, le plasma humain demeure un facteur de choix dans le traitement des blessés. Les besoins ont augmenté : en 1954, la métropole seule a utilisé 120.000 l de sang ; elle en a, au surplus, mis 300.000 à conserver, car il importe de constituer des réserves. A ce taux il faudrait, moyenne annuelle, 1.200.000 donateurs cédant chacun 400 cm<sup>3</sup>. Toutefois, le meilleur atout demeure la collecte effectuée par les soins des Centres de Transfusion.

## OPOTHÉRAPIE ET HORMONOTHÉRAPIE

**Etapes.** — L'opothérapie cherche à suppléer à l'insuffisance de l'organisme humain par l'utilisation d'un organe — ou d'un extrait — homologue chez l'animal. Il est inutile de souligner le caractère particulier du point de départ, avantage notoire pour l'industrie qui évite les tâtonnements de la synthèse. En contrepartie, la fragilité de la matière première, les difficultés qui entourent non seulement le prélèvement, mais encore la préparation, ont conduit les laboratoires à rechercher inéluctablement, à leur tour, des procédés de fabrication synthétiques. Selon Raoul<sup>1</sup>, l'opothérapie a historiquement vécu trois périodes, celles que l'on retrouve d'ailleurs dans l'évolution des diverses branches de la pharmacie :

— Durant les premières années du XX<sup>e</sup> siècle, elle s'est efforcée d'obtenir des poudres conservant, au plus près, les propriétés de la glande vivante, condition qui lui imposait de prélever dès l'abattage, d'éliminer l'eau, puis de congeler sans tarder à basse température. Peu à peu, elle parvenait à identifier les principes actifs : *adrénaline* hémostatique et *thyroxine*, pour les retards de croissance, par exemple. Le but : en connaître la composition et demander à la chimie de les reconstituer, ce qui s'est très fréquemment produit.

— L'entre-deux-guerres s'annonce comme extrêmement brillante, et le sera. Elle débute par l'*insuline*, tirée du pancréas du bœuf à Toronto et fabriquée en France dès 1922 ; le diabète est vaincu. Encouragée, l'opothérapie arrive à isoler toute une série de principes, d'hormones pures : folliculine, acides biliaires, cholestérol retiré des calculs, *cortisone* antirhumatismale, *héparine* anticoagulante. Pour cette dernière, quelques dates situent la durée et l'ampleur des travaux menés à bien : 1924, caractères chimiques (Howell) ; 1937, extraction du poumon du bœuf (Scott) ; 1942, élimination du baryum (Kissenger). L'enrichissement scientifique est considérable, la plupart des hormones ont livré leur secret avant 1939 ; reste à passer sur le plan industriel.

— Depuis 1940, et surtout pendant les dix dernières années, les préoccupations d'ordre technique prédominent ; la recherche n'en désarme pas pour autant, visant à améliorer la production pour laquelle, en général, la glande demeure la meilleure source.

Les nouvelles venues : A.C.T.H. (Adreno-Cortico-Tropic-Hormone) dont l'existence, dans le lobe antérieur de l'hypophyse fut soupçonnée en 1926 par Smith et que Li découvrit en 1943 aux Etats-Unis ; indications : coqueluche, asthme, tuberculose, rhumatisme articulaire ; S.T.H. (Somato-Tropic-Hormone) qu'Evans et Li déterminèrent dans le lobe postérieur ; indications : chirurgie, réparation des tissus, hibernation. On se heurtait toutefois à des extractions de plus en plus délicates, consistant à éliminer les autres hormones ; au surplus les quantités obtenues étaient infinitésimales : 320 à 400 porcs pour un seul kg d'A.C.T.H., si bien que les laboratoires Armour, disposant des abattoirs de Chicago, qui figurent pourtant parmi les mieux approvisionnés du monde, pouvaient à peine, au début, en fournir plus de 5 livres par mois.

<sup>1</sup> (139).

Pour la cortisone, le problème fut résolu autrement<sup>1</sup>. Isolée en 1936 par Kendall, Richstein et Wintersteiner, elle est préconisée, grâce à son action anti-inflammatoire, dans le traitement des rhumatismes, de l'allergie, et de plusieurs maladies infectieuses. On la retire des capsules surrénales, avec un luxe de précautions semblables à celles qui accompagnent la préparation de l'A.C.T.H., et dans des proportions comparables. Pour couvrir les besoins, qui se font de plus en plus pressants, les recherches sont activées afin d'obtenir la cortisone par voie de synthèse, avec un rendement bien supérieur et des opérations moins compliquées. En 1950, on estime qu'il y a, aux Etats-Unis, plus de sept millions d'Américains souffrant de rhumatismes articulaires ; or, le laboratoire Merck, seul fabricant, ne peut livrer que 200 g de cortisone par mois, dose qui ne permet pas de traiter plus de 100 malades. Ce qui revient à dire, autrement, que pour fournir l'hormone nécessaire à un seul rhumatisant durant une seule journée d'un traitement qui doit durer plusieurs semaines, il ne faut pas moins de quarante bovins. Il semble bien que l'on soit devant une impasse. A la même date, Hench et Kendall annoncent, dans une communication au Congrès de Rhumatologie de Rochester, le relai des capsules surrénales par un produit végétal : la sarmentogenine, extraite de « *Strophantus Sarmentosus* », déjà inscrit depuis 1915, parmi les médicaments, pour l'ouabaïne cardiotonique. Plusieurs espèces peuvent être utilisées, pour lesquelles une tonne de graines équivaut à 12.000 t de bovins. Une station expérimentale est installée à Firestone, au Liberia, précédant de vastes plantations dans ce pays, en Guinée, puis dans toute l'Afrique Tropicale, du Sénégal à l'Angola, où la plante croît spontanément. Cette seconde source accorde plus de liberté aux laboratoires ; mais elle n'arrête pas les travaux en cours, si bien que l'on dispose actuellement de plusieurs procédés pour parvenir à la cortisone, par exemple à partir de l'acide cholique, contenu dans la bile des bovidés.

### Economie et technique

Un tableau de la consommation mensuelle des organes utilisés par les fabricants de produits biologiques a été récemment dressé par Raoul<sup>1</sup>. Deux espèces sont, à la lumière des statistiques, particulièrement mises à contribution :

— *Le bœuf* : 150.000 kg de poumons pour l'héparine ; 1.200 kg d'hypophyses pour les hormones A.C.T.H. et S.T.H., ainsi que pour l'interméline. Ces quantités correspondent, respectivement à 30.000 et à 200.000 têtes de bétail, par mois.

— *Le porc* : 15.000 kg de pancréas, pour la trypsine et surtout pour l'insuline ; 60 kg d'hypophyses pour l'hormone A.C.T.H. Il faut donc disposer de 120.000 têtes, au minimum, de 190.000, au maximum.

Pour la période 1952-1958, la moyenne annuelle des abattages, France entière, s'élève à 2.600.000 gros bovins et à 6.000.000 de porcs. Le marché de Paris La Villette arrive au premier rang avec un peu plus de 250.000 gros bovins et de 85.000 porcs. Hors de la capitale, les principaux centres se situent à Lyon, Rouen, Marseille, Bordeaux, Toulon, Nancy, ainsi que dans quelques villes moins importantes comme Valenciennes ou Bressuire.

Il en ressort que :

— Dans un cas comme dans l'autre, bovins ou porcins, plusieurs catégories de glandes ne peuvent être fournies que partiellement par l'ensemble du cheptel, quand bien même on parviendrait à réunir toutes les disponibilités. Pour combler le déficit, il faut se résoudre à importer. En 1938 déjà, l'étranger nous faisait parvenir 1.400.000 kg de glandes ; il s'agissait des Etats-Unis (30 %), de l'Argentine (20 %), des Pays-Bas (20 %) et du Brésil (10 %). Nos fournisseurs actuels : l'Argentine (40 %), la Nouvelle-Zélande (20 %), l'Australie, les Pays-Bas. La forme la plus pratique : les poudres d'organes, qui réduisent considérablement le volume transporté : 200 kg pour 1 tonne de poumons.

— Aucun abattoir n'est capable, pratiquement, de supporter les charges inhérentes à un approvisionnement quotidien régulier. Or l'ablation doit être effectuée sur place. Prélèvement, épluchage, congélation : le travail commence dans l'enceinte même du marché, immédiatement, et nécessite un appareil frigorifique spécial, fixe, très coûteux. Disjointe, la fabrication des poudres et l'extraction des principes actifs n'interviennent que dans une seconde phase, au laboratoire lui-même. Chaque jour par exemple, un camion citerne, spécialement conçu pour ce transfert particulier, effectue un trajet d'une

<sup>1</sup> (139).

dizaine de kilomètres entre La Villette et un des points de fabrication de l'héparine ; il est rempli d'une dizaine de tonnes de glandes, qui représentent environ 75 % de la consommation de l'entreprise. Raoul rappelle aussi que de la qualité du prélèvement dépend le prix de revient du produit opothérapique ; ainsi un pancréas de veau, soigneusement recueilli, donne environ 6.000 unités d'insuline par kilog de matière première ; sinon, le rendement peut baisser des deux tiers.

— Géographiquement, ces conditions ont pour effet de lier les laboratoires aux abattoirs les mieux approvisionnés. La conjonction à réaliser est manifeste pour certaines hormones de l'antéhypophyse, spécialité en expansion dans le monde, mais réservée à quelques usines (deux pour l'hormone somatotrope), obligatoirement construites au plus près d'un noyau collecteur important. Aux Etats-Unis, les établissements Armour se sont en conséquence installés à Rochester. De même, les entreprises françaises sont groupées, sauf exception, dans la Région Parisienne, la mieux placée par les Halles d'abord, par la possibilité qu'ont ces dernières de centraliser les demandes et de régulariser ensuite la distribution. Au besoin, des filiales ou des collecteurs professionnels prospectoront les principales régions d'élevage. La création d'abattoirs modernes, couplés avec une décentralisation au moins partielle des laboratoires intéressés, pourrait très vraisemblablement alléger Paris ; mais n'oublions pas la relative fixité des installations qu'exige l'opothérapie d'une part, le souci constant des approvisionnements pour les entreprises en progrès et déjà attachées à une ville de province d'autre part.

— L'insuffisance en glandes demeure l'hypothèque la plus lourde à lever. La France l'a éprouvée tout particulièrement pour l'insuline durant la guerre 1939-1945 et longtemps encore après la cessation des hostilités, malgré des mesures de fortune : totalité de la collecte de pancréas réservée à son seul usage, importations du Danemark, appels à la Croix-Rouge Internationale, fournitures massives des alliés, par blocs de 400.000, à la Libération. La crise se prolongera, pour deux raisons : disette de glandes, car dans la plupart des pays le cheptel a été décimé, augmentation du nombre des diabétiques et prolongation de la vie des malades par le traitement lui-même<sup>1</sup>.

Aujourd'hui encore, la pharmacie, pour ses produits opothérapiques, reçoit un complément de l'étranger ; assez sensibles durant les cinq dernières années, les importations figurent pour 1.150 qm en 1954 et 1.406 qm en 1954, soit respectivement pour 376 et 663 millions de francs alors que les exportations ne dépassent pas, en moyenne 200 qm. La situation devient beaucoup plus favorable tant pour la production que pour le commerce extérieur des hormones et des enzymes naturels et de synthèse, considérés comme produits purs, destinés par conséquent à être conditionnées à l'extérieur. Nos importations, relativement fortes en poids (18 qm en 1958) restent faibles en valeur (210 millions de f). En contrepartie, nous fournissons sous un volume réduit (12 qm), des hormones rares rapportant, en devises, des sommes élevées : 1.758 millions de f, également en 1958. Dans ce total, la cortisone, à elle seule, figure pour 1.448 millions de francs, et nos clients se nomment la Suisse, les Etats-Unis, l'Allemagne, les Pays-Bas, la Belgique, l'U.R.S.S., la Grande-Bretagne, tous pays qui possèdent un potentiel pharmaceutique remarquable !

## VITAMINOTHÉRAPIE

A l'inverse des hormones, les vitamines sont aujourd'hui assez familières au grand public, encore qu'il n'ait à leur sujet que des notions généralement peu précises. Depuis fort longtemps, le facteur alimentaire est connu comme intervenant dans la détermination de certains troubles. Le XIX<sup>e</sup> siècle ayant, grâce à la calorimétrie, permis de l'apprécier, simplifiant quantitativement et qualitativement les problèmes de la nutrition, Funk put définir, en 1911, les vitamines comme aliments de complément ou de supplément. Bientôt, la guerre de 1914-1918 les place au premier rang de l'actualité et active les recherches. Car les besoins se font pressants, au fur et à mesure que l'homme, aussi bien durant les hostilités qu'une fois la paix revenue, manque des produits variés les plus proches de l'état naturel ou s'en éloigne pour plusieurs motifs : concentration, stérilisation et conservation des viandes, des légumes ou des fruits, modification connexe de l'équilibre de leurs constituants d'une part, sous-alimentation et conditions anormales d'existence d'autre part<sup>2</sup>.

La diététique reprend la question à son compte, dans l'ensemble, sur le triple plan physiologique, médical et chimique, enrichissant nos connaissances relatives à la valeur énergétique des aliments,

<sup>1</sup> (236).

<sup>2</sup> (81).

indiquant ceux que nous pouvons et devons absorber. Dans la même ligne de conduite, l'industrie pharmaceutique met, depuis plus de cinquante ans, à la disposition des ménages, lait condensé et farines de compositions variées, convenant aux nourrissons et aux enfants en bas âge dont l'hygiène doit être particulièrement surveillée. Des laboratoires et des établissements français ou suisses se sont fait une réputation durable dans le domaine des formules à base de blé, de maïs, d'avoine, de légumes, et d'éléments minéralisateurs, tels les phosphates. La production, concentrée dans les régions parisienne et lyonnaise pour les farines, dispersée à proximité des zones d'élevage et dans les principales agglomérations pour le lait, s'est diversifiée en même temps qu'augmentait la consommation. Les officines ne détiennent plus, dans la plupart des cas, l'exclusivité de la vente ; celle-ci toutefois continue, sous le régime de la liberté, à occuper dans le chiffre d'affaires des détaillants une place non négligeable (4 à 5 %).

Les vitamines visent plus particulièrement à faire disparaître les carences, soit en parant à la faiblesse des apports soit en agissant, pharmacodynamiquement, comme les médicaments classiques, si bien que, rappelait N. Fiessinger, « leur administration doit être surveillée ». Il ne s'agit pas, d'ailleurs, de rations alimentaires, mais de doses au sens strict de l'expression, telles que les conçoit la thérapeutique. Les progrès, réalisés depuis 1911, se sont matérialisés par l'isolement des principes à l'état pur, en une première étape, puis par la synthèse qui concerna successivement les vitamines C, B1 et K, de 1933 à 1947, en une seconde phase. Simultanément, les laboratoires cherchaient et parvenaient progressivement à obtenir des concentrations de plus en plus riches et de plus en plus assimilables.

La guerre de 1939-1945 et les séquelles, qu'elle a laissées de par le monde, ont définitivement consacré les vitamines, créant, du point de vue de la nutrition, des situations sérieuses pour plusieurs centaines de millions d'individus : combattants, blessés, prisonniers, pays occupés ou sous-développés. Après avoir réparé les troubles carenciels ayant affecté leurs propres populations, l'Organisation Mondiale de la Santé et les nations à niveau de vie élevé, ont inscrit, au programme d'aide aux régions souffrant chroniquement d'insuffisance alimentaire, un chapitre particulier, où un rôle important est dévolu aux vitamines. Pour évaluer la portée de cette action, il faut savoir que les quantités requises sont très variables, avec un optimum propre à chaque remède, mais qu'elles demeurent de toutes façons infinitésimales, alors que la consommation, destinée à des millions d'êtres affaiblis, se chiffre tantôt par tonnes, tantôt par milliards d'unités internationales.

Chaque vitamine répond à un ou à plusieurs besoins, selon les carences et l'état général des malades. Pareillement, les fabricants se spécialisent soit dans un produit de base donné, soit dans une gamme un peu plus étendue, rarement dans la totalité, car la matière première diffère, ainsi que les procédés de préparation. Le nombre d'établissements : une quinzaine, pas plus, car il faut mettre en jeu des installations lourdes, que seuls ont pu se permettre de construire, jusqu'à présent, de grandes entreprises situées à Paris, Lyon, Commeny ou Marseille. Les vitamines en « vrac » sont ensuite dispersées entre plusieurs dizaines de laboratoires, qui les incorporent à des centaines de spécialités modernes.

*Vitamine A* — (prod. : 1954, 1.729 milliards d'U.I. — 1958 : 6.959 milliards). Elle est extraite des huiles de foie de poissons par saponification, hydrolyse ou distillation moléculaire<sup>1</sup>. Celui du thon rouge de St-Jean-de-Luz et du Grau-du-Roi en renferme de 40.000 à 50.000 U.I. par gramme d'huile, dont la teneur, par organe, n'excède cependant pas 4 à 5 % du poids total. Le titre de la morue de Terre-Neuve et de Norvège est beaucoup moins élevé : 700 à 1.800 U.I. seulement, par gramme d'huile, qui sert alors de véhicule, ou d'élément de base pour produits plus concentrés. La France importe soit de Norvège, soit d'Afrique Noire et d'Argentine, par Dieppe et par Marseille. La vitamine A existe encore dans le lait et le carotène des végétaux. Industriellement, on en pratique la synthèse à partir du citral, provenant lui-même de l'essence de lemon-grass. Son pouvoir : anti-infectieux, entérites chroniques, dermatologie. Un adulte sain réclame 5.000 U.I. par jour, ce qui correspond, approximativement à 0,65 g.

*Vitamine B1* — (prod. : 1954 : 17.759 kg — 1958 : 26.474 kg). La thiamine se rencontre dans les levures et les graines des céréales, et notamment dans le son du riz. Antibéribérique, elle agit sur le système nerveux.

*Vitamine B12* — (prod. : 1954 : 34 millions de milligrammes — 1958 : 55 millions de mg). Isolée dans les extraits du foie, elle est indiquée contre l'anémie pernicieuse. Découverte en 1948, la fraction

<sup>1</sup> (77) — (86).

# VITAMINES

PRODUCTION EN :

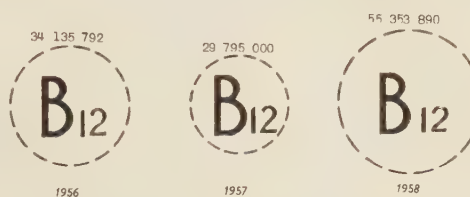
MILLIARDS D'UNITÉS  
INTERNATIONALES



KILOGRAMMES



MILLIGRAMMES



TONNES

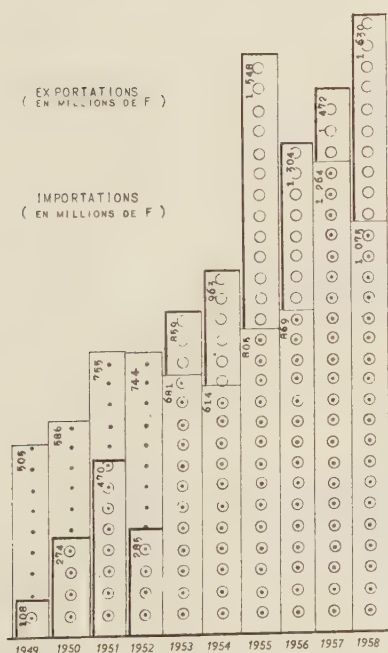


GRAMMES



EXPORTATIONS  
( EN MILLIONS DE F )

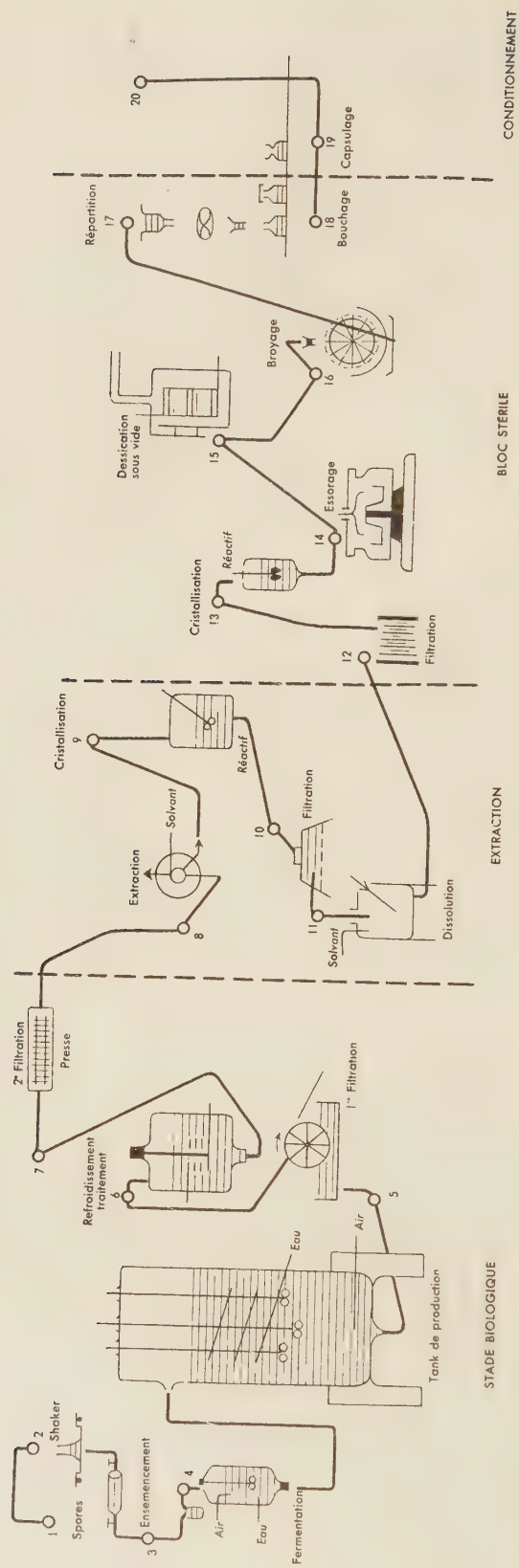
IMPORTATIONS  
( EN MILLIONS DE F )



EXPORTATIONS  
( EN QUINTAUX MÉTRIQUES )

IMPORTATIONS  
( EN QUINTAUX MÉTRIQUES )





FABRICATION DE LA PÉNICILLINE

active fut ensuite retrouvée dans le bouillon de culture de streptomycètes. L'extraction, procédé Merck, permit de l'obtenir à un prix plus abordable, si bien qu'elle figure maintenant parmi les sous-produits de l'industrie des antibiotiques.

*Vitamine C* — (prod. : 1954 : 110 tonnes — 1958 : 311 tonnes). L'acide ascorbique n'est pas à proprement parler un produit de fermentation, mais les matières nécessaires à sa fabrication proviennent d'une action sur un milieu sucré. Identifié à la vitamine C du citron en 1928, il fut réalisé par synthèse cinq ans plus tard (Relchstein). Son pouvoir : antiscorbutique, croissance.

*Vitamine D 2* — (prod. : 1954 : 442.705 g — 1958 : 457.974 g). Suivant un procédé semblable à celui employé pour l'acide ascorbique, le produit précurseur, l'ergostérol, est élaboré au cours d'une fermentation ; il s'agit ici des levures de panification. On procède ensuite à une transformation photo-chimique. Le calciférol obtenu a des propriétés anti-rachitiques.

*Vitamine K* — ou ménadione. Autre acquisition de la synthèse chimique, elle intervient en chirurgie, comme antihémorragique, et en médecine générale, contre les insuffisances hépatiques. Son action est plus grande que celle des extraits naturels, que l'on trouve dans le foie des poissons, dans la luzerne et dans l'alfa.

*Vitamine P* — Antiscorbutique également, ce principe existe dans le jus de citron, la rutine des feuilles vertes du sarrasin, l'écorce du marronnier d'Inde, la noix de kola, le cresson et l'acacia catéchu.

*Vitamine PP.* — Elle fut identifiée en 1937, comme amide de l'acide nicotinique, dérivée de la pyridine.

Si importante que soit la production des diverses vitamines, nous sommes encore tributaires de l'étranger pour certaines d'entre elles, au stade du produit de base, ce qui doit nous inciter à intensifier notre équipement. Après avoir résorbé le déficit vers 1950 et enrayé les carences multipliées durant la guerre, la France importe à nouveau, surtout depuis 1955, des quantités déjà considérables, de l'ordre de 1.300 qm, et surtout d'une valeur élevée, 1.500 millions de francs en moyenne pour les quatre dernières années. En revanche, les exportations destinées soit à un conditionnement sur place par les laboratoires et leurs filiales, soit aux établissements hospitaliers d'Outre-Mer, ont régulièrement progressé, passant de 505 à 1.075 millions de francs pour la décade 1949-1958. La situation est bien meilleure pour chacune des vitamines spécifiées, dont on ne peut d'ailleurs apprécier le volume exact puisqu'elles sont incluses dans le flot des médicaments portant une marque.

## ANTIBIOTIQUES

On réunit sous ce vocable des substances chimiques, produites par des microorganismes et éventuellement reproduites par synthèse, car leur structure est connue. En solutions diluées elles ont le pouvoir d'arrêter la croissance de certaines bactéries et, dans une certaine mesure, de les détruire. La thérapeutique dispose là d'agents parmi les plus puissants qui soient prescrits à l'heure actuelle et capables, à partir de germes de champignons microscopiques, de neutraliser les infections aiguës. Depuis 1942, de nouveaux antibiotiques sont constamment introduits dans les pharmacopées. Ils viennent grossir le groupe des médicaments d'avant-garde, présentés cristallisés, comme la pénicillate de sodium, spécifiés, à l'état pur, ou enfin incorporés à un nombre désormais élevé de spécialités, ainsi la pommade à la pénicilline. Faisant partie des remèdes de premier plan, les antibiotiques figurent, on le comprend aisément, en tête du programme de la majorité des laboratoires ; mais le produit de base, biochimique et non encore pharmaceutique, sort de quelques fermentateurs seulement ; plus encore que l'opothérapie et les vitamines, les antibiotiques entraînent la mise en place de complexes industriels, comparables par leurs dimensions et par le déroulement des opérations aux unités lourdes de l'organo-synthèse, de la pétrochimie.

### Fabrication

Dans une raffinerie, une tonne de pétrole brut procure environ cinq cents litres d'essence ; ici d'un prélèvement infime, on tire quelques kilogrammes de pénicilline : le rapport est inversé. Un point commun cependant : pour passer d'un champignon à un antibiotique pur ou à son sel conditionné, la chaîne ne comporte pas moins d'une vingtaine d'opérations. Une originalité : attentif de bout en bout,

le contrôle pharmaceutique s'effectue au stade final en milieu stérile, afin d'assurer le maximum de garanties au produit en cours d'élaboration. Quatre phases principales, dans leur essence :

— *Biologie* : sélection des souches les plus aptes — ensemencement d'un bouillon de culture — cycle de fermentation, d'une durée de cinq à six jours, dans des cuves de capacité croissante, contenant une liqueur de macération formée de grains de maïs et d'extraits de viande ; une injection d'air filtré permet de développer le champ et une circulation d'eau froide, de maintenir la température constante à 24°, malgré la chaleur dégagée par la fermentation. A la sortie des « tanks », le jus est filtré, refroidi, traité et, à nouveau filtré ;

— *Extraction* : intervention d'un solvant organique, puis cristallisation — filtration et dissolution ;

— *Préparation* : filtration, purification, seconde cristallisation — essorage par une supercentrifugeuse — dessiccation — broyage sous vide ;

— *Conditionnement* : la pénicilline stable, amorphe, ainsi obtenue est répartie dans des flacons à double couvercle ; elle pourra être conservée durant huit mois.

Toutes les installations d'antibiotiques sont, par définition, récentes, neuves. Alors que la spécification peut se contenter, ou tout au moins s'accommoder de bâtiments anciens, qui n'ont pas été forcément conçus pour elle et qui ne constituent après tout qu'un pis-aller, la fabrication exige ici la continuité, l'adaptation des locaux à une formule et à son développement industriel. L'architecte et l'entrepreneur se mettent au service de l'ingénieur et du pharmacien. Il faut aussi voir grand et rien n'est plus spectaculaire que le stade biologique. A Romainville, par exemple : quatre fermentateurs à pénicilline, de 80.000 litres chacun, dans lesquels circulent plus de 50.000 litres d'eau par heure, trois autres en voie d'achèvement, une élévation de plus de 20 mètres, enchevêtrement parfaitement ordonné de cuves, de filtres, de tuyauteries, de multiples instruments de contrôle manuel, automatique, électronique ; une atmosphère de bruit, entretenue en permanence par les agitateurs ; quelques techniciens, pas plus d'une dizaine par unité, relayés par la machine et dont le rôle consiste à commander, surveiller, régler ; annexés au bâtiment principal, le parc à réactifs et à solvants d'une part, la chaîne de conditionnement développée sur quelques dizaines de mètres sous sa carapace stérile, aboutissement logique des réalisations du Génie Chimique qui compte par tonnes, par hectares, mais aussi par milligrammes, par millimètres-cubes d'autre part. Le rendement : 20.000 litres de bouillon : 70 kg de streptomycine après quelques jours. Nous sommes loin des ateliers de sulfate de quinine, modèles du genre en 1830. De toute évidence, seules quelques grandes nations hautement industrialisées : Etats-Unis et Grande-Bretagne, premiers pionniers, U.R.S.S., Allemagne, Italie, Canada, Pologne, Pays-Bas, Japon et France, progressivement équipées, peuvent concevoir, édifier et faire fonctionner de tels ensembles, joignant la quantité à la qualité, la force à la souplesse. Le monde entier, en 1960, n'en possède pas plus d'une trentaine ; les cinq fabricants français disposent, à eux seuls, de six unités, implantées dans la Région Parisienne, à Romainville, Vitry-sur-Seine, la Plaine St-Denis et Massy-Palaiseau, et en province, à St-Aubin-les-Elbeuf et au Ribault, près de Monts, dans l'Indre-et-Loire. Elles témoignent d'un effort soutenu pour rattraper le temps perdu durant l'éclipse qui, de 1939 à 1945, ralentit le rythme de notre industrie pharmaceutique.

### Entrée en scène et expansion <sup>1</sup>

— La *Pénicilline* fut découverte, en 1928, à Londres, par Sir A. Fleming, mais demeura de longues années dans l'ombre du laboratoire, car sa fragilité en retardait la fabrication. Cet obstacle surmonté, les Anglo-Saxons activèrent la production, devenue urgente avec l'extension des hostilités ; ils poussèrent parallèlement les recherches dans le sens de la synthèse ; réalisée dès 1943, celle-ci ne permit cependant pas d'envisager une solution industrielle par le canal de la chimie organique. La biochimie triomphait. En même temps, on définissait l'unité internationale étalon, dite d'Oxford, et qui correspond à l'activité de 1 mmg de benzyl-pénicillate de sodium. A titre indicatif, pour une plaie locale, la dose, en injections intramusculaires, est de l'ordre de 30.000 U.I. par jour ; la guérison, pour une infection générale, demande de 100.000 à 500.000 U.I., selon les cas, soit de 20 à 100 ampoules. A la fin de l'année 1942, les renseignements alliés font savoir que la pénicilline est désormais préparée en grandes quantités aux Etats-Unis et au Canada. Immédiatement et malgré le plein essor des sulfamides, Rhône-Poulenc entre-

<sup>1</sup> (III) — (122).

prend à son tour des recherches qui aboutissent le 25 octobre 1943 à l'isolement des premiers milligrammes utilisables. Une entente : Institut Pasteur, Institut Fournier, Faculté de Pharmacie, Roussel, Rhône-Poulenc, Pharmacie de l'Armée permet, peu après la Libération, d'offrir un Service de Santé Militaire, un contingent symbolique et, au corps médical, quelques milliers d'unités pour les cas graves <sup>1</sup>. Suit une période assez courte, semi-industrielle, précédant l'usine pilote de Vitry-sur-Seine : plusieurs millions d'unités en mars 1946, vingt milliards spécifiés en 1950. Mise en route peu après celle de Vitry-sur-Seine, l'usine de la Société Française de Pénicilline, englobée dans le groupe Roussel-Uclaf, atteignait en juin 1950 une capacité mensuelle de 800 mds d'unités, portée un an plus tard à 1.800 mds, soit annuellement, des quantités sensiblement égales à celles de Rhône-Poulenc. La Société Industrielle Française des Antibiotiques à la Plaine-St-Denis d'une part, la Société Générale des Antibiotiques (Roger Bellon) à Monts d'autre part porteront avec, respectivement, 1.500 milliards et 250 mds d'unités, la production française de pénicilline à plus de 6.000 milliards d'unités par mois au début de l'année 1952 <sup>2</sup>. Il faut souligner que le règne de l'antibiotique était, à cette date, solidement établi ; à titre d'exemple, la consommation des hôpitaux de la ville de Paris passait de 5 milliards d'unités en 1946, à 610 milliards en 1949, à près de 1.000 milliards en 1952.

Les importations massives : 118 milliards d'Unités en 1945 (116.900 dollars) — 476 en 1946 (2.352.000 dollars) — 251 en 1947 (403.000 dollars) cessaient presque complètement en 1948 de même que les restrictions apportées à la distribution. La France se libérait de l'étranger, pouvait satisfaire ses propres besoins et envisager l'exportation.

Ouverte avec la pénicilline, l'ère des antibiotiques est aussi celle des découvertes et de l'industrialisation en série ; tour à tour les microorganismes révèlent leurs secrets, une activité accrue, mieux supportée par l'organisme, une indication dans une ou plusieurs affections données.

— La *streptomycine* suivit de peu la pénicilline et eut le privilège de figurer parmi les premiers médicaments agissant contre certaines formes de tuberculose. Après une période d'importations croissantes, en provenance des Etats-Unis : 1946 : 51 kg (147.000 dollars) — 1946 : 1.942 kg (1.447.000 d) — 1948 : 7.311 kg (7.386.000 d) — 1949 : 12.200 kg (6.819.000 d), la production française démarre, à l'échelle industrielle, vers 1950, à la cadence d'environ 1.000 kg par mois, fournis en partie par Rhône-Poulenc à Vitry-sur-Seine, en partie par la S.I.F.A., à la Plaine St-Denis.

— Viendront ensuite la *chloromycétine* <sup>3</sup>, employée notamment contre la typhoïde, la coqueluche, les brucelloses, ou chloramphénicol ou tifomycine, fabriquée par voie de synthèse, à Romainville, dans les laboratoires de l'Uclaf ; la *tyrothricine*, bactériostatique local de la peau et des muqueuses, la *terramycine*, l'*érythromycine*, l'*auréomycine*. Bien que la liste s'allonge à des intervalles de plus en plus réduits, le nombre d'unités susceptibles de sortir « en vrac » les nouveaux antibiotiques à un rythme accéléré demeure circonscrit à quelques entreprises, disposant des capitaux suffisants pour édifier d'autres fermentateurs, d'autres cuves, pour reconsidérer le planning.

La production détaillée de chaque antibiotique est tenue pour confidentielle, lacune qui se justifie par la conservation du secret lorsqu'il n'y a qu'un seul fabricant et que le régime en vigueur est placé sous le signe de la liberté et de la concurrence. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce point. Ce qui importe surtout, ce sont en définitive les résultats obtenus qui ont successivement ralenti ou tari les importations, qui ont rendu, avec ou sans licence, la France autonome en une deuxième étape, qui ont enfin restauré le prestige de l'industrie pharmaceutique. En matière de statistiques, nous disposons toutefois de trois termes de comparaison, touchant les produits purs :

— la production globale, selon la Direction des Industries Chimiques : 175 tonnes en 1954 — 200 tonnes en 1958 ;

— les prévisions de consommation du CREDOC <sup>3</sup>, organisme qui, tout en tenant compte de la baisse progressive des prix, établissait ainsi, au regard de la Sécurité Sociale, la part de deux des principaux antibiotiques :

en 1953 : pénicilline : 45 % du total — streptomycine : 35 %  
en 1956 : pénicilline : 30 % du total — streptomycine : 35 % ;

<sup>1</sup> (111).

<sup>2</sup> (137).

<sup>3</sup> (89).

— les échanges effectués durant la période 1949-1958 ; aux importations, les plus récentes introductions en thérapeutique, et qui se résorbent dès que la France met en route ses propres fabrications ; il en résulte des variations, intervenant tous les deux ou trois ans, des sauts de 400 millions à 800 millions, voire un milliard de francs ; cependant la pénicilline et la streptomycine ne figurent plus, dans ces apports, qu'en qualité d'appoint. Aux exportations, des perspectives très favorables puisque, en valeur, nos expéditions sont passées de 345 à 2.037 millions de francs en dix ans, l'année record (2.323 millions) étant celle de la grippe asiatique. L'essentiel : pénicilline (20 %) et streptomycine (60 %), produits-clé, témoins de notre redressement. Il n'est d'ailleurs pas inutile de rappeler ici, mais sans qu'il soit possible de l'identifier, la place croissante des antibiotiques spécifiés, expédiés sous forme de médicaments conditionnés, sous une marque française, et noyés dans la masse des compositions originales, perdues pour la statistique, mais gagnées pour notre pays.

## CHAPITRE VI

# L'ORGANO - SYNTHÈSE ET LE RELAI DES DROGUES NATURELLES

« Les composés que la pharmacie va emprunter à la chimie organique, renferment, à côté du carbone et de l'hydrogène, un petit nombre d'autres éléments, surtout de l'hydrogène et de l'azote, formant des associations moléculaires conduisant à un grand nombre de composés connus<sup>1</sup>. »

La variété des combinaisons que peut se permettre aujourd'hui la chimie organique explique à la fois l'extension du champ de ses applications, ses audaces et son indépendance de plus en plus grande à l'égard du milieu physique. Elle autorise toutes les hypothèses favorables quant à l'avenir de la thérapeutique et par là-même fixe ses propres limites.

Une première série d'opérations dégrossit le point de départ, acides, alcools, esters, qui pourront encore intervenir une ou plusieurs fois en tant qu'intermédiaires, réactifs ou solvants abondamment réintroduits au cours des phases ultérieures. La seconde étape conduit, par tout un faisceau de synthèses, aux produits très élaborés, sans cesse retravaillés. Elle comporte au besoin une addition tantôt de sels minéraux, tantôt d'alkaloïdes ou de produits biologiques.

Il n'y a certes pas de solution de continuité entre les hydrocarbures-pilotes, le charbon par exemple, les innombrables amines qui en dérivent et l'antipyrine, une de leurs expressions pharmaceutiques. Mais, dans les formules, le fil conducteur est à ce point étiré que la relation de cause à effet, noyée dans le mécanisme des réactions, n'apparaît pas au premier examen. Le passage du secteur chimique ou « pur », au secteur officinal ou « composé » s'effectue la plupart du temps insensiblement et il serait vain d'établir des cloisons étanches.

Ainsi que l'a montré M. Mascre<sup>2</sup> l'organo-synthèse intervient, en dernier ressort, dans trois directions différentes. Elle procure au laboratoire des produits courants :

1° à l'image du principe naturel : il s'agit d'abord de remplacer des drogues n'existant pas sur le territoire métropolitain ou dont le marché extérieur nous est, par suite d'un monopole, défavorable ; ainsi le camphre. En d'autres circonstances, on pallie à une préparation trop onéreuse, trop difficile ; ainsi celle de l'adrénaline.

<sup>1</sup> (112).

<sup>2</sup> (191).

2° à partir d'une structure connue, des *composés de constitution voisine*, mais améliorée. Un exemple devenu classique : la stovaïne, anesthésique local ayant les mêmes pouvoirs que la cocaïne, mais moins toxique que cet alcaloïde. La recherche de corps mieux adaptés à l'organisme et plus actifs contre certaines affections a désormais atteint la plupart de ses objectifs.

3° *créés de toutes pièces*, sans équivalent dans la nature. A cette dernière catégorie se rattachent les « médicaments de choc », sulfamides, barbituriques, antihistamiques et antiparkinsoniens, lancés depuis une vingtaine d'années. Couronnement du système, les dernières conquêtes d'une « chimiothérapie prospère » en appellent d'autres, sous réserve, bien entendu, d'une assimilation correcte par le corps humain, Artisan d'une semblable main-mise, le chimiste va-t-il se substituer au pharmacien ? Objection apparente, puisque le second et, au travers de lui, le médecin, adopte ou rejette en définitive la formule proposée par le premier et qu'ils ont, le plus souvent, mise au point en collaboration.

## LES SOURCES DE MATIÈRES PREMIÈRES

Les produits bruts, mis à la disposition de l'industrie pharmaceutique par la chimie organique, ne représentent dans la quasi totalité des cas qu'une modeste fraction de sa production globale. En revanche, maintes découvertes trouvent, soit directement, soit seulement après de longs détours, une ou plusieurs applications thérapeutiques. Autre incidence, non moins importante : le choix des matières premières est fonction d'une formule et des procédés de fabrication qui en découlent ; il en résulte d'assez fortes variations dans l'estimation des besoins.

Examinons le cas des *phénols* qui, avec l'alcool éthylique, se rangent parmi les plus forts tonnages utilisés. A l'origine, l'acide phénique était employé comme antiseptique en chirurgie et en dermatologie, sous forme de solution aqueuse et de pommades. Hormis les onguents mercuriels qui le revalorisent, ce dérivé du benzène s'est vu distancé depuis 1935 par des médicaments plus pratiques. Devenu parallèlement une matière première appréciée et, de surcroît abondante, il forme une tête de liste, de laquelle émergent notamment l'acide acétylsalicylique, le gaïacol, la phénacétine et le salol. L'évolution s'étend sur un siècle, déclenchée dès 1886 par la fabrication du phénol synthétique en Suisse, à la Plaine, dans les ateliers de la société lyonnaise Gilliard, P. Monnet et Cartier<sup>1</sup>.

La pharmacie, pourtant grosse consommatrice, ne justifie cependant pas, à elle seule, une progression par bonds, une production passée, pour nous limiter aux cinq dernières années, de 12.020 t en 1953, à 30.063 t en 1957. Ses commandes, difficilement perceptibles par suite du chevauchement des destinations, sont de l'ordre de 5 à 6 % de ce total et en devaient pas excéder 1.800 t en 1957. Elles ne peuvent être comparées à celles qui, depuis 1886, ont dicté, à Rhône-Poulenc par exemple, sa politique d'équipement. Plus que les amino-phénols et l'acide acétylsalicylique, ce furent les contrats passés avec le Service des Poudres et Explosifs pour la génération de l'acide picrique et de la mélinite qui incitèrent les Usines du Rhône à transférer vers la fin du siècle dernier, de Suisse à Saint-Fons près de Lyon, une première unité de fabrication. Quinze années passent, et au début de la guerre de 1914-1918, l'effort quotidien d'armement est d'environ 4 t. Décuplé en quelques mois, il se concrétise par les installations de Roussillon d'Isère, situées dans la vallée du Rhône, en aval de Lyon, et capables de sortir, en 1917, près de 100 t par jour. Cette capacité fut à nouveau atteinte et même légèrement dépassée peu avant le second conflit mondial. Tout récemment, l'essor des résines phénoplastes explique mieux que l'expansion de la pharmacie, autre bénéficiaire, les tonnages massifs et la modernisation spectaculaire de Roussillon. Ici, à titre de prototype européen, le procédé « au cumène », faisant appel au pétrole et non plus au charbon, permet de livrer, depuis 1955, une tranche quotidienne de 60 t.

Dès lors, toutefois qu'ils sont admis au Codex, phénol et composés phénolés se voient conférer, au même titre que les préparations galéniques, une double qualification : la pureté et la conformité, sanctionnées par une garantie officinale. Avant d'aborder les réactions complexes qui aboutissent également à des corps strictement définis dans leurs propriétés physiques, chimiques et thérapeutiques, il convient de jeter un regard sur le début de la chaîne, ressortissant de l'industrie lourde ; car il conditionne le périple final qui, des constituants aux spécialités, passe sous le contrôle pharmaceutique. Le laboratoire qui effectue la vérification est alors en droit d'exiger de tous ses fournisseurs des fabrications particulièrement soignées.

<sup>1</sup> (78).

## DE LA MATIÈRE BRUTE AUX INTERMÉDIAIRES

La première extraction puise la plupart des produits qu'elle destine à la pharmacie à des sources relativement simples. L'agriculture fournit l'alcool éthylique ; le bois, une partie de l'acide acétique et du méthylène. Le sous-sol procure désormais l'essentiel, avec les hydrocarbures solides, liquides et gazeux ; la chimie organique anoblit réciproquement le charbon et le pétrole dont les sous-produits, considérés autrefois comme secondaires, sont au milieu du XX<sup>e</sup> siècle de plus en plus appréciés.

### L'alcool éthylique et l'éther

Inscrit à toutes les pharmacopées, l' « alcool », n'est pas un nouveau venu. Bien avant la potion de Todd (1860), il était préconisé comme tonique et comme antiseptique et administré sous forme de vins et de liqueurs. Nocif à haute dose, l'alcool, livré selon le Codex comme comportant 95 volumes pour 5 volumes d'eau, doit être dilué avant l'absorption. En outre, les teintures, dans lesquelles il sert de support pour la macération des plantes fraîches, et les alcoolatures en distraient toujours d'assez fortes quantités. Comme pour le phénol, ces dernières demeurent minimes au regard de la consommation nationale d'alcools industriels « bon goût ». Elles n'ont, en cinquante ans, jamais excédé 5 à 6 % du total. Trois points de départ : — 1895, 540 hl — 1900, 3.860 hl — 1905, 4.200 hl. Depuis la campagne 1947-1948, où elles sont mieux perceptibles dans les statistiques, les ventes se situent à un niveau inférieur encore, moins de 3 % et oscillent de 41.000 hl pour 1947-1948, à 56.000 hl pour 1956-1957, alors que cette même année la production française dépassait 3.200.000 hl. La courbe révèle toutefois une augmentation récente, et assez sensible, des livraisons <sup>1</sup>. Celle-ci s'explique par les modalités de cession aux laboratoires et aux officines. Le Service des Alcools a en effet, vers 1949, limité d'une manière plus stricte les allocations ; ainsi, aux détaillants, une dotation proportionnelle à leur chiffre d'affaires avec un minimum de 125 litres par an. Il se réserve enfin l'octroi de contingents supplémentaires, selon les disponibilités du marché. Actuellement, au-delà d'une certaine somme, par tranches, des lots de 90 l. Cet accroissement de 25 % est-il épisodique ? Marque-t-il un tournant. Il semble que les quantités incluses dans les médicaments soient relativement constantes. Avant 1947, date à partir de laquelle le Service des Alcools a disjoint dans ses décomptes les postes pharmacie et parfumerie, nous ne pouvons nous livrer qu'à des approximations ; cependant pour les deux branches, les ventes de 1947-1948 indiquent des parts à peu près égales sur un total de 100.500 hl. Si nous regardons en arrière, la consommation moyenne n'a pas varié depuis 1925, 101.000 et 100.500 hl pour les périodes 1925-1930 et 1935-1940. Qu'un décalage soit intervenu, c'est plutôt à l'intérieur même de la pharmacie qu'il faut le chercher et ici en faveur du laboratoire. A titre indicatif, signalons que Dausse, à Ivry, utilise par an plus de 1.800 hl d'alcool éthylique. Pour situer plus exactement le problème, il importe de rappeler que la parachimie, en général, s'attribue des volumes bien supérieurs encore, plus de 400.000 hl, mais qu'elle en rétrocède indirectement une fraction non négligeable à la pharmacie. En fait, un nombre très limité d'usines, situées dans les Deux-Sèvres, à Melle, en Vendée, dans les Charentes, en Languedoc et, secondairement, dans les régions parisienne et lyonnaise, distillent et purifient l'alcool neutre codex, se réservant aussi les synthèses rares. Au premier rang des dérivés, il faut mentionner l'éther, qui a connu une longue carrière. Préparé par éthérification sulfurique à raison de 3.200 kg d'acide pour 1.500 kg d'alcool, à une température de 130-140°, l'oxyde d'éthyle officinal sort des mêmes entreprises. Son emploi, comme anesthésique, a subi depuis vingt ans une très nette régression ; mais il intervient fréquemment, à partir de l'éthylène et comme intermédiaire, dans nombre de réactions, si bien qu'il est très malaisé d'estimer la part de la pharmacie dans la production française, forte de 1.440 t en 1938, de 8.035 t en 1952 et de 2.775 t en 1957.

### Le méthylène et l'acide acétique

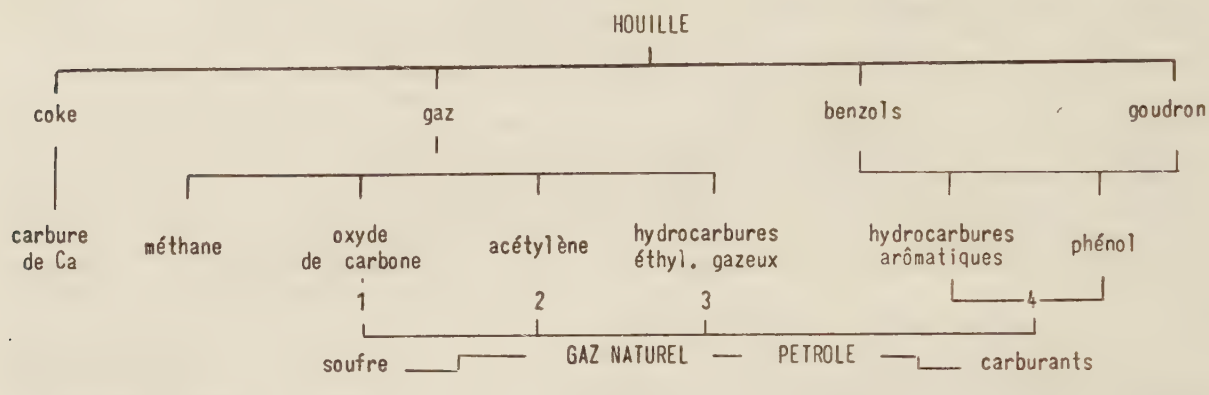
La pyrogénéation du bois, notamment du hêtre, du chêne, du bouleau et du charme, fournit traditionnellement trois produits essentiels : la créosote antiseptique agissant sur les voies respiratoires, le méthanol et l'acide acétique qui conduit à l'acétone, solvant et source de narcotiques comme le sulfonal. L'un et l'autre peuvent être obtenu soit à partir du vin et des acides gras d'une part, de l'acétylène d'autre

<sup>1</sup> (141).

part. La carbonisation du bois ne représente plus que le dixième des ventes, et l'alcool méthylique de synthèse était en 1957 au coefficient 320 par rapport à l'indice de base, 100, en 1938.

## Les hydrocarbures

Ch. Lespagnol a fort bien exposé ce problème d'actualité et retracé les liens existant entre les progrès de la thérapeutique et ceux de la carbo- et de la pétrochimie industrielles. Il nous indique par quels chemins la science est arrivée à tirer des hydrocarbures leur quintessence et nous permet de mesurer, au long d'une étape parcourue par une recherche soignée de forcer l'avenir, l'effort accompli. En voici la phase initiale <sup>1</sup>.



La séparation entre l'industrie-cliente, la pharmacie, et ses fournisseurs chimiques, ligne de démarcation difficilement perceptible, sauf au niveau des petits laboratoires isolés, ne se produit pas au cours de cette étape pilote. Elle n'existe d'ailleurs pas plus au sein des installations de distillation, de crackage et de dégazolinage que sur le plan géographique, car le développement de toute série exige une interdépendance, une continuité, un planning que symbolisent les centaines de kilomètres de tuyauteries unissant au-dessus et en dessous des rues intérieures des usines, tours, plateaux, réservoirs, bacs et stations de pompage.

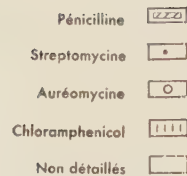
— La concentration née de la houille se traduit par un nombre relativement restreint d'unités lourdes, groupées <sup>2</sup>. Elles réalisent les intermédiaires les plus usités en chimie pharmaceutique, pondéreux et surtout volumineux, souvent peu stables, inflammables et par conséquent dangereux à manipuler. Ils sont repris sur place ou à proximité, dans un rayon qui excède rarement cinquante kilomètres. Depuis plus d'un siècle les pôles en sont physiquement fixés, déterminisme des vieux bassins houillers du Nord et du Pas-de-Calais d'une part et de Saint-Etienne d'autre part. Cependant que le paysage chimique et sidérurgique se modifie dans ces zones avec le progrès des techniques, un autre épiscentre, non négligeable, prend forme en Lorraine, autour de Carling, avec la carbochimie, mais il n'est encore, en 1957, qu'embryonnaire et il faudra attendre plus de cinq ans pour qu'il prenne rang. Les sources principales d'approvisionnement à partir du charbon, bien suffisantes au regard de la pharmacie, se situent donc toujours dans le Nord et à Lyon. Elles sont là aux mains de groupes puissants : les « grands » de la chimie. Les relations industrielles qu'ils ont nouées sous le triple signe de la technique, de la finance et de la politique économique forment un réseau très ramifié, centré géographiquement sur les Charbonnages de France, sur leur filiale « Huiles-Goudrons et Dérivés », sur les usines de Lens, Courrières, Chocques et Mazingarbe. La gravitation des firmes, associées pour la fabrication et rivales pour la commercialisation de nombre de produits finis, s'effectue à l'échelon régional et bien entendu sur le plan interrégional, attestée par la présence conjointe de Kuhlmann, né aux portes de Lille, de Saint-Gobain, venu en voisin et de Péchiney ayant essaimé depuis le littoral méditerranéen. Nous les retrouvons en banlieue lyonnaise, tel Péchiney-Progil à Pont de Claix. Ici et là, leur rôle consiste principalement,

<sup>1</sup> (117).

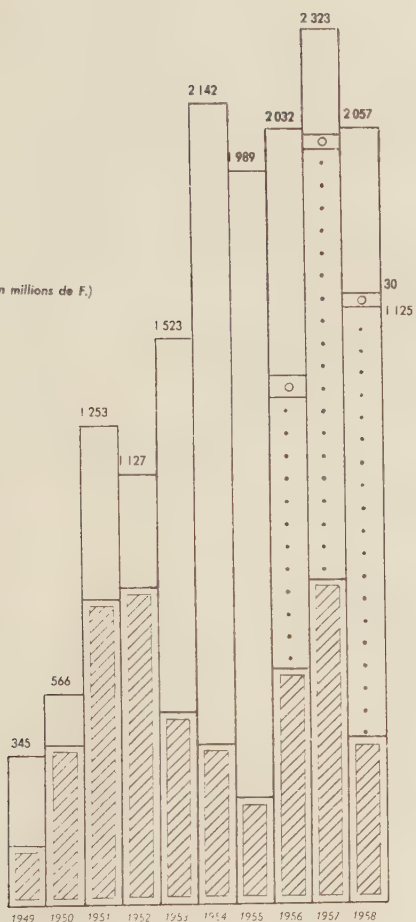
<sup>2</sup> (79).

# ANTIBIOTIQUES

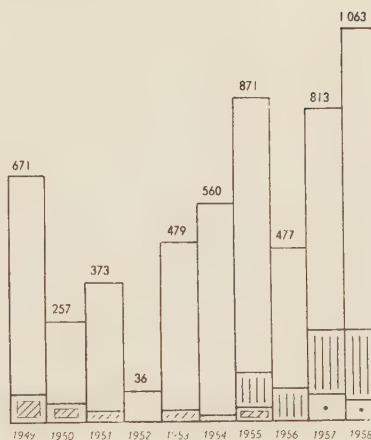
Vrac



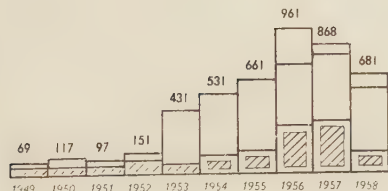
Exportations (en millions de F.)



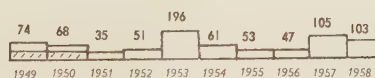
Importations (en millions de F.)



Exportations (en qm)



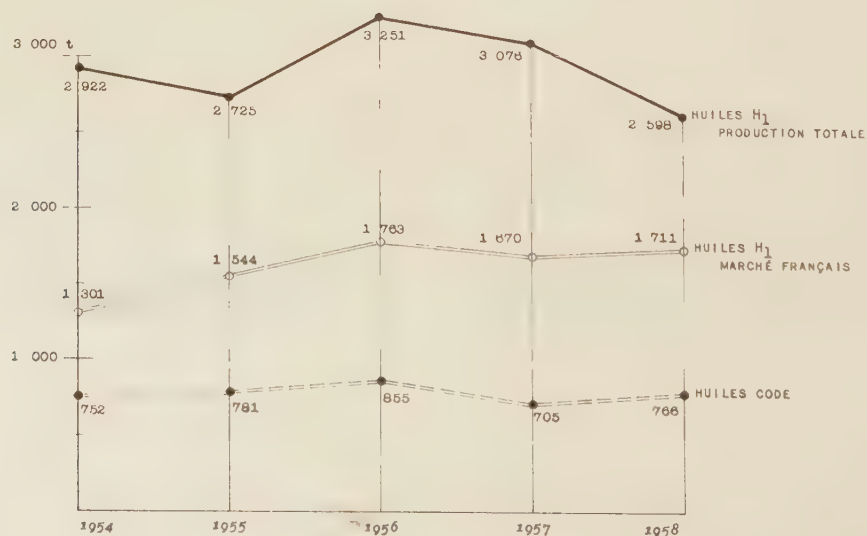
Importations (en qm)



# DES INTERMEDIAIRES AUX SYNTHESES COMPLEXES, SELON L'ESPAÑOL (117)

| Départ                |                                                                         | Produits purs                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oxyde de carbone      | Réactifs                                                                | UROTROPINE (antiseptique urinaire)<br>METHYLAL (anesthésique central)                                                                                                                                   |
| Acétylène             | Réactifs et solvants                                                    | AMIDES ACIDES<br>ACIDE BARBITURIQUE (hypnotiques)<br>SUBTOSAN (succédané du plasma)                                                                                                                     |
| Ethylène<br>Propylène | Esters, éthers                                                          | NOVOCAÏNE (anesthésique local)<br>CURARISANTS<br>ANTISEPTIQUES<br>ANTISPASMODIQUES<br>ANTIPARKINSONIENS<br>METHADONE (analgésique central)<br>LARGACTIL (neuroplégique)<br>PHENERGAN (antihistaminique) |
| Benzène               | Toluène<br>Phénols<br>Amines aromatiques<br>Acides...<br>...nicotinique | METHADONE<br>PHENOBARBITAL (gardénal)<br>ACIDE SALICYLIQUE (aspirine)<br>PRODUITS INNOMBRABLES<br>AMIDES, dont l'AMIDE NICOTINIQUE (vitamine PP)                                                        |

HUILES DE PARAFFINE



Source:  
Comité des Lubrifiants

à l'égard de la pharmacie, en fourniture d'acides, d'ammoniaque, de benzols, d'intermédiaires employés comme réactifs et comme solvants.

— Accéléré depuis 1945, un déplacement se précise par ailleurs en direction de la Basse-Seine, de la zone industrielle de Marseille-Berre et des ports de l'Atlantique. Dans un proche avenir, il peut éventuellement s'effectuer au profit des champs de gaz naturel de Lacq où de nouvelles installations ont surgi, pour exploiter, de concert avec les Sociétés pétrolières, le soufre et ses sous-produits.

Depuis fort longtemps le pétrole offre à la pharmacie de forts contingents d'huiles de paraffine codex, dont les tonnages, sur le marché français, demeurent à peu près constants depuis cinq ans et s'échelonnent de 704 à 855 t.

La pétroléochimie progresse à grands pas, ses procédés de fabrication évoluent vite. Reprenons le cas du phénol<sup>1</sup>. La conversion inhérente à la mise en service du procédé au cumène se concrétise par l'abandon des carbures éthyliques du gaz de houille et leur remplacement par ceux du pétrole, par le propylène. La Raffinerie de Provence de la Compagnie Française de Raffinage, située à la Mède, fournit ce dernier à Roussillon. Le propylène, liquéfié est transporté sous pression, sur une distance de moins de 300 km soit par wagons, soit par camions-citernes, moyens souples, d'une capacité allant de 8 à 20 t, et qui permettent la dissociation géographique entre le crackage, réservé au port et la phase d'exploitation, liée à une implantation demi-centenaire.

Le fait apparaît d'autant plus symptomatique qu'il s'agit, nous le savons, de Rhône-Poulenc. Tant pour leurs besoins propres que pour alimenter leur clientèle parisienne, les deux plus importantes entreprises de la chimie pharmaceutique, Rhône-Poulenc et Roussel-Uclaf, n'ont-elles pas justement centré leur infrastructure lourde sur les régions lyonnaise et parisienne, connexion des routes du charbon, de l'électricité, des réactifs et des solvants, desservies par des routes à grand trafic et par l'artère électrifiée Marseille-Paris ? Une seule des raffineries du complexe industriel de Berre a par exemple expédié à l'ensemble des laboratoires pharmaceutiques 780 t de solvants, en 1958 ; les principales destinations : le Puy-de-Dôme, Lyon et surtout Paris : 438 t.

## UNE ÉLABORATION DE PLUS EN PLUS POUSSÉE

Le mérite de l'organo-synthèse est d'avoir accentué l'emprise sur la matière, « construisant de toutes pièces, à partir d'éléments simples des édifices moléculaires n'ayant rien de commun avec les substances naturelles mais jouissant des mêmes vertus thérapeutiques<sup>2</sup> ». Cependant, au fur et à mesure que s'élargit le champ des applications, que l'on s'éloigne du produit brut, la théorie prend une avance considérable sur les faits, sur la pharmacodynamie qui expérimente sur des animaux les effets des drogues, sur la production industrielle proprement dite. Avant que les résultats ne deviennent visibles, des mois, des années entières se sont écoulés pour passer de la recherche fondamentale aux applications pratiques : Ehrlich prépara 606 dérivés organiques de l'arsenic avant d'en obtenir un dont l'action sur la syphilis soit plus manifeste que sa toxicité ; il dut ensuite patienter jusqu'au 914<sup>e</sup> pour que se déclenche une activité supérieure !

## QUELQUES DÉCOUVERTES HISTORIQUES

Avec l'apparition des têtes de série, derrière lesquelles toutes les formules possibles rempliraient un dictionnaire, s'affirme la vocation industrielle de la pharmacie moderne. Hésitante encore durant la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, la chimie organique prend son essor dans la décade qui précède la Grande Guerre, puis, consciente de sa force, jalonne sa route d'étapes marquantes, qui se succèdent à un rythme accru, mettant en demeure les fabricants, s'ils ne veulent pas être dépassés, de suivre le mouvement qu'ils ont déclenché, c'est-à-dire de rénover leurs méthodes.

Pour la France, le passé, à lui seul, constitue une garantie. L'isolement de la quinine, véritable bouleversement, s'effectue à l'aurore de la « civilisation » du charbon. Ainsi annoncées par les alca-

<sup>1</sup> (78).

<sup>2</sup> (132).

loïdes, les études préliminaires débutent entre 1810 et 1830, attaquant le carbone sur plusieurs fronts à la fois. C'est affaire de science pure que sanctionnent, devant les Facultés, plus de 250 mémoires inscrits au Livre d'Or de la Pharmacie<sup>1</sup>. Nous sommes aujourd'hui redevables de ce patrimoine à toute une lignée de chercheurs et, suivant la voie que précisera et tracera Pasteur, à leurs maîtres, Caventou, Dumas, Berthelot, Vauquelin, Pelouze, Fourneau, et à combien d'autres. Les recherches se font parallèlement dans les pays industriels les plus avancés dans le domaine scientifique et les mieux outillés : la Grande-Bretagne, l'Allemagne, la Suisse et l'Italie pour l'Europe, les Etats-Unis pour l'Amérique du Nord. Il est fréquent, surtout depuis une vingtaine d'années, de voir un corps isolé, une synthèse réussie dans deux ou trois pays à la fois, qui la mentionnent simultanément dans leurs pharmacopées respectives sous des dénominations distinctes.

Parmi les apports les plus remarquables, il est malaisé de faire un choix. Certains furent incontestablement d'une portée considérable au point de vue humain. Ceux que nous citons ici ont eu, de surcroît, des débuts fort souvent difficiles : méfiance de la part du public, attentisme du corps médical. Ils eurent finalement leur apogée, chacun en son temps et en sa sphère ; un retentissement tel que, même supplantés, leur renommée demeure.

L'iodoforme voit le jour en 1829, suivi de près par le chloroforme de l'Allemand Liebig et du Français Soubeiran. Le codex n'agréera d'ailleurs ces dérivés halogénés des carbures que cinquante ans plus tard ; l'un en tant que poudre antiseptique, l'autre comme anesthésique. Cette qualité lui fut en fait reconnue dès 1847 et lui permit de rendre des services durant plusieurs décades. Un pas est franchi durant la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle avec les salicylés et les amines aromatiques, dont l'antipyrine fébrifuge.

De 1910 à 1925 les arsénobenzols domineront une autre période, ponctuée par le stovarsol, au détriment cette fois de la syphilis et de l'amibiase. Vinrent ensuite, inaugurant le règne des sulfamides, les composés diazoïques, prontosil Outre-Rhin et rubiazol chez nous<sup>2</sup>, produits disposant d'un pouvoir antistreptococcique prononcé. Durant cinq années fécondes, autre victoire encore, de 1934 à 1939, que l'isolement de la cortisone, hormone préconisée dans le traitement de nombreuses affections en vertu de son action antiinflammatoire. Cette acquisition prélude à celle de la cortisone de synthèse, obtenue à partir d'extraits de bile de bovidés au terme des travaux de longue haleine entrepris par trois laboratoires différents. Après la guerre de 1939-1945, les pharmacopées anglaise, américaine et française adoptent la menadione, ayant, sur la coagulation sanguine, une efficacité supérieure à celle de la vitamine K naturelle. Dans le groupe des amines également, une matière colorante artificielle, la phénothiazine<sup>3</sup>, étudiée en même temps aux Etats-Unis et à Vitry-sur-Seine — ici par Rhône-Poulenc — prélude dès 1944 aux antihistaminiques, c'est-à-dire à la neutralisation de l'allergie, résultat de l'introduction de virus dans l'organisme, domaine jusqu'alors totalement dépourvu de thérapeutiques. Peu après, alors que les sulfamides se raréfiaient sur les ordonnances, le chloramphénicol, premier antibiotique fongicide de synthèse marquait à Romainville, pour Roussel-Uclaf, une contribution supplémentaire à l'histoire naissante de la chimiothérapie.

## LA FORMULE, CAPITAL DE L'ENTREPRISE

La porte demeure ouverte, fonction d'une recherche dont nous verrons par ailleurs les servitudes. Au terme de cette énumération qui n'a d'autres prétentions que de jalonner quelques étapes, un fait apparaît comme certain : l'organosynthèse a conquis de haute lutte des positions qui l'autorisent à proposer, au fond même du problème biologique, ici des remèdes localisés, là des thérapeutiques centrales, valables, avec les correctifs appropriés, pour la grande majorité des individus.

Une telle politique suppose des charges que peuvent seules supporter des entreprises disposant d'une grande capacité de production d'une part, de moyens pour la reconvertir selon les impératifs de la découverte d'autre part. Elles ont acquis, et en France nous entendons surtout Rhône-Poulenc et Roussel-Uclaf qui passent de la matière brute à la spécification sans solution de continuité, un capital qui, selon l'expression d'A. Perpillou :

« demeure un ensemble de formules<sup>4</sup> »,

<sup>1</sup> (1).

<sup>2</sup> (190).

<sup>3</sup> (190).

<sup>4</sup> (5).

capital essentiellement mobile, y compris les apports extérieurs. Souplesse dans les fabrications, mais aussi, il convient de le souligner, un certain déterminisme. Que l'on puisse en 1950 aboutir à des corps sinon identiques, du moins aussi efficaces, à partir de sources différentes et par des voies différentes, il n'y a là rien d'extraordinaire ; souvenons-nous de ce qui a été dit des phénols et de leurs dérivés. Ce cas n'est pas isolé et les antihistaminiques connaissent, dans leur gestation, plusieurs rechanges possibles. C'est tout l'art du chimiste de trouver la meilleure solution qui, aspect non négligeable, peut avoir aussi des répercussions sensibles sur les prix de revient. La formule étant définitivement établie pour un médicament donné et accepté comme tel, le technicien indique alors, selon un plan rigoureux, les diverses phases de la fabrication et l'ordre dans lequel elles se succéderont, « les moindres transformations d'un édifice moléculaire pouvant influencer sur sa valeur médicamenteuse <sup>1</sup>. »

Il est compréhensible qu'avec un semblable capital et de telles règles, le secret et sa conservation soient pour l'organo-synthèse, aussi bien que pour la biochimie, un moyen d'auto-défense en économie libre de marché et que les chiffres se raréfient. Deux réflexions pourtant viennent à l'esprit, qui peuvent servir d'indication :

— songe-t-on, en compulsant le memento d'un laboratoire important, livret qui ne comporte pas moins de 40 à 50 formules valables dans l'immédiat, à la variété et au nombre des composants, eux-mêmes déjà extraits ou composés au préalable, à celui des intermédiaires, des sels minéraux ou des poudres d'organes, qui entrent en ligne de compte dans leur établissement ? Est-il anormal d'avancer, pour chaque cas d'espèce, ici le chiffre de dix, là de cinquante ?

— par ailleurs, développer ces mêmes formules, témoins de la complexité de la chimie des polymères, mystère pour tout autre que les initiés, ne représente-t-il pas quantitativement un faisceau toujours croissant de réactions, passées de quatre à cinq vers 1850, pour les alcools primaires et leurs dérivés immédiats, à plus de vingt, voire même de quarante en 1950 pour certains carbures aromatiques !

Afin de nous en faire une idée plus précise, reprenons, selon Ch. Lespagnol, la chaîne qui, en quelques maillons seulement, reliait le produit brut aux intermédiaires, et poussons plus avant <sup>1</sup> (planche 18).

Avec ce deuxième stade et au fur et à mesure que nous nous écartons des quatre points de départ proposés, nous entrons de plain pied dans le domaine de la pharmacie chimique, et à l'intérieur de cette dernière dans les plus profonds replis de la matière médicale. On ne saurait nous tenir ici rigueur de ne pas détailler tous les aboutissements, dont Ch. Lespagnol a si minutieusement démonté les rouages. Arrêtons-nous pourtant quelques instants à ces colonnes, si éloquentes en elles-mêmes et riches en enseignements de toutes sortes :

— il y a eu historiquement, comme il y a encore, dans chaque cas particulier, une ou plusieurs solutions de rechange, le technicien étant seul juge des voies et moyens à employer ;

— réactifs et solvants sont tantôt libérés, tantôt réintroduits dans la filière, et leur intervention apparaît comme capitale. C'est pourquoi toute usine parachimique, tout laboratoire important, se doivent de disposer d'un « parc », plus ou moins étoffé en quantités, mais très diversifié et renfermant, avec toutes les précautions d'usage, de 100 à parfois 100.000 litres d'acides minéraux et organiques, de formol, de toluène et d'acétone <sup>3</sup> ;

— non seulement chaque phase peut-être contrôlée par les moyens traditionnels : instruments de mesure et vérification humaine, mais on dispose désormais des radio-éléments qui permettent, au cours d'une évolution quelconque de suivre une molécule. Ces traceurs permettent de suivre le cheminement d'un atome, de trouver des solutions impossibles par les méthodes classiques. Cette application de la chimie nucléaire s'effectue désormais à Romainville avec le concours du Commissariat à l'Energie Atomique. Roussel-Uclaf y fabrique des radio-molécules marquées par le carbone C14 ; ainsi : le bicarbonate de sodium, les alcools, l'éthylène, les acétates, les acides aminés, les composés stéroïdes <sup>2</sup>.

— La découverte d'un seul produit peut lui conférer une notoriété mondiale, ainsi la chlorpromazine pour la fabrication de laquelle nombre de laboratoires étrangers ont sollicité de Rhône-Poulenc l'obten-

<sup>1</sup> (117).

<sup>2</sup> (98).

tion d'une licence. Huit ans après sa découverte, il a, dans le traitement des maladies mentales, bouleversé plus d'une donnée, payant largement, sur le triple plan scientifique, économique et médical, son inventeur de ses peines.

— La pression des événements intervient souvent, pour activer les recherches dans un domaine déterminé. Parmi les causes qu'il convient de retenir : les épidémies, les maladies, fléaux sociaux, contre lesquelles jusqu'alors l'homme s'est révélé impuissant : hier la poliomyélite, demain le cancer, qui suscitent congrès, expériences et évidemment, des campagnes de presse. Il en est bien d'autres : ainsi les guerres, les blessures, les accidents qui ont conduit vers les anesthésiques. Insensibilité lors des interventions chirurgicales, patient en état de narcose sans risques ni séquelles, état circonscrit à une partie du corps seulement, tel est le rôle de produits de plus en plus perfectionnés sous le rapport de la sécurité et de la durée de l'effet, et qui s'appelèrent successivement chloroforme, éther, cocaïne, novocaïne, méthylal, phénobarbital, penthotal.

— Seuls, quelques fabricants de produits purs et de composés organiques peuvent se permettre des synthèses aussi poussées, disposer des installations, des centres de recherche et des capitaux suffisants. Entreprises chimiques et laboratoires pharmaceutiques se comptent à l'unité : une quinzaine pour l'acide acétique et pour les acides aminés, quatre ou cinq dans la plupart des autres cas, un ou deux pour les médicaments hautement élaborés.

## BILAN A LA LUMIÈRE DE QUELQUES PRODUITS

### Soixante années : l'acide acétylsalicylique

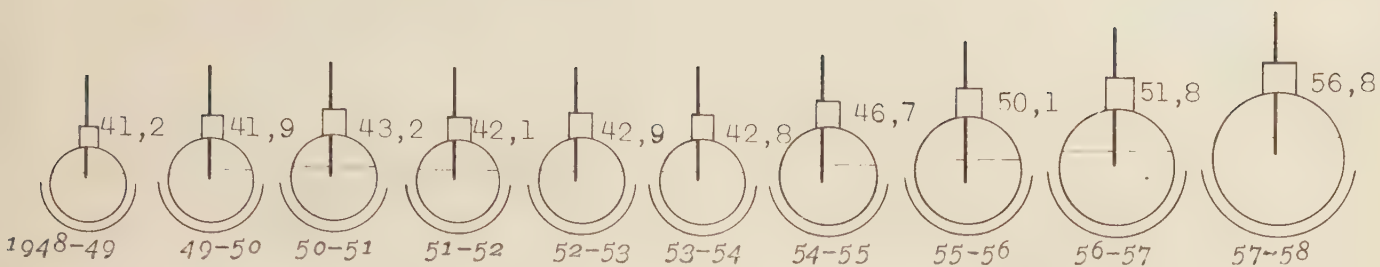
« Les salicylés gardent, malgré leur âge, de chauds partisans et l'aspirine est probablement le médicament le plus employé <sup>1</sup>. » Préparé dès 1852 par le Français Gerhard, l'acide acétylsalicylique fut administré pour la première fois, en 1893, par le chimiste allemand Hoffmann à son père rhumatisant. Essai concluant ; soulagement des douleurs : six ans plus tard, en définitive, la firme Bayer lança le produit, comme antirhumatismal, sous le vocable d'« aspirine » ; en France, les Usines du Rhône en commençaient la fabrication, au début de l'année 1902, appelant la spécialité « rhodine ». Vulgarisé, le terme d'aspirine devint commun en France et aux Etats-Unis durant la guerre de 1914-1918, au point d'être utilisé par le codex tant et si bien que le médicament existe aujourd'hui sous l'appellation « Aspirine-Usine du Rhône » et celle spécifiée d'« Aspro ». Quelques pays seulement assurent l'approvisionnement du monde entier, par les soins d'un nombre très réduit de grandes entreprises chimiques et pharmaceutiques, sortant de gros tonnages et situées : aux Etats-Unis, à St-Louis et à Rahway, dans le New-Jersey ; en Grande-Bretagne, à Londres ; en Italie, à Turin ; en Suisse, à Bâle ; en Allemagne, à Darmstadt, Höchst, München-Gladbach et Leverkusen ; en France à Lyon. Il reste entendu que l'acide et l'ensemble de ses dérivés, les salicylés, figurent aussi très largement dans plusieurs centaines de compositions et que le produit pur codex est appelé à prendre deux directions à la sortie de l'usine-mère : les officines, c'est-à-dire le public, directement, d'une part, les laboratoires qui l'incorporent à leurs spécialités d'autre part.

La production d'acide acétylsalicylique et de ses sels, selon la revue *Chemische Industrie* <sup>2</sup> n'excédait pas 500 t vers 1935, destinées pour moitié à l'exportation ; en 1942, elle était tombée à une cinquantaine de tonnes. La dernière décade nous apporte la confirmation de la vigoureuse poussée des salicylés : 1.130 t en 1946, 1.022 t encore en 1954, période étale suivie de trois années record : 1955 : 2.056 t, 1956 : 2.320 t, 1957 : 2.780 t. Mêmes tendances aux exportations, l'ascension la plus remarquable s'affirmant de 1952 : 365 t, à 1956 : 632 t et surtout à 1957-1958, avec plus de 900 t. Comment traduire des tonnages aussi élevés, sans évoquer le nombre de comprimés familiers au grand public et celui, moins visible, des doses ennoyées dans d'autres compositions, que la France distribue à plusieurs centaines de milliers d'individus, tout au long de l'année.

<sup>1</sup> (207).

<sup>2</sup> (104).

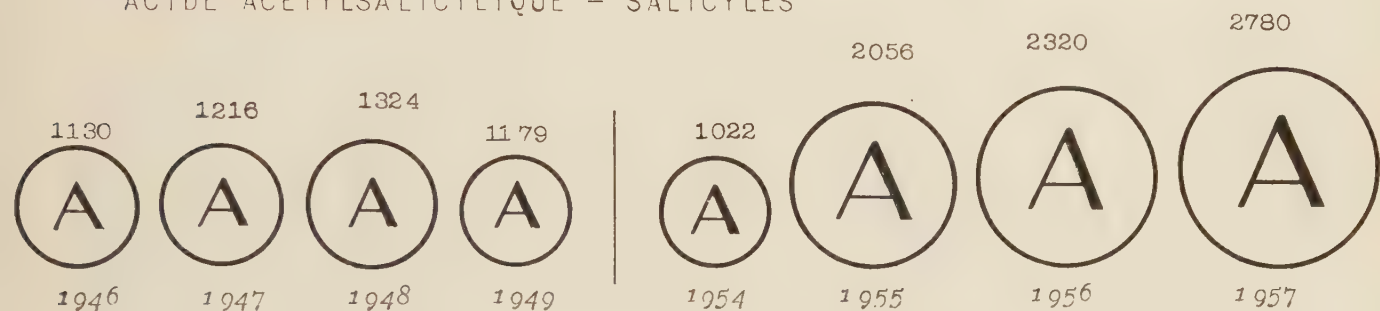
# ALCOOL ÉTHYLIQUE



PRODUCTION EN MILLIERS D'HECTOLITRES

*Service des Alcools*

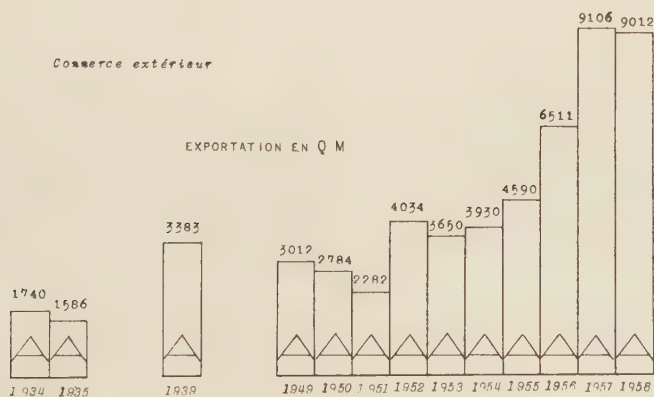
# ACIDE ACÉTYLSALICILIQUE - SALICYLÉS



PRODUCTION EN TONNES

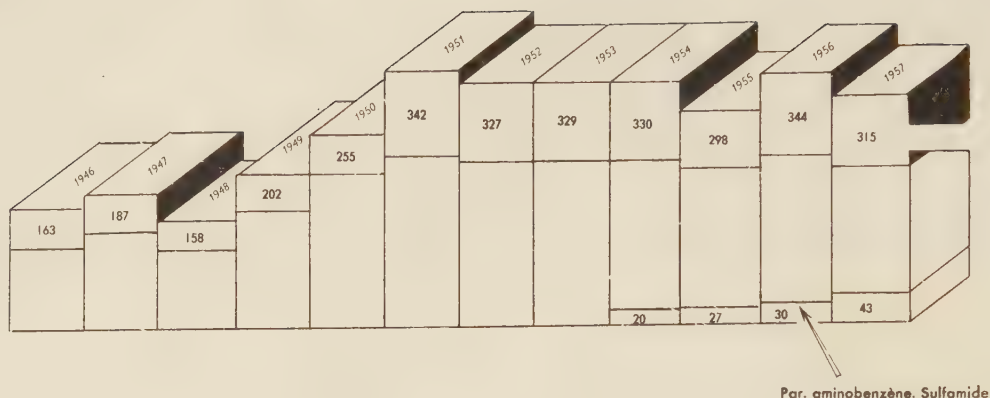
*Statistique industrielle*

*Commerce extérieur*



# SULFAMIDES

## Production vrac

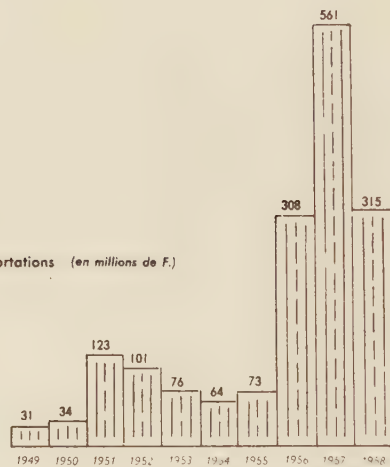


Par. aminobenzène. Sulfamide

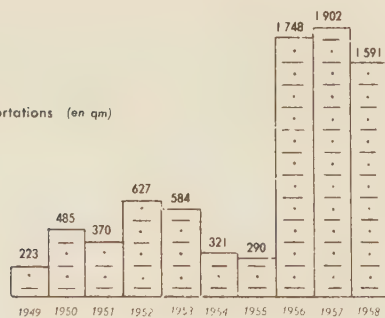
Exportations (en millions de F.)



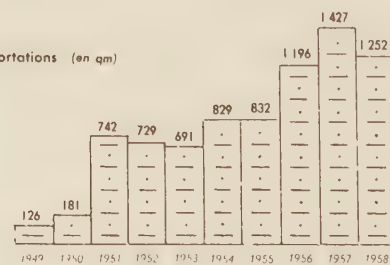
Importations (en millions de F.)



Exportations (en qm)



Importations (en qm)



## Vingt années : les sulfamides

Tréfouël acquit en 1936 la certitude que le traitement des maladies infectieuses était possible par des remèdes chimiques. L'année précédente, l'Allemand Domagk, dans une publication célèbre, avait d'ailleurs ouvert la voie nouvelle à la lutte antibactérienne, annonçant un résultat obtenu à partir d'une matière colorante de synthèse : la sulfamido-chrysoïdine. Quelques mois s'écoulent, au terme desquels Tréfouël et Fourneau mettent au point la paramino-phenyl-sulfamide, premiers pas de toute une lignée de produits de base, de sels ammoniacaux, de dérivés pyridiniques, thiazoliques, guanidiques. Toute culture bactérienne est stoppée ; non sans inconvénients, il faut le reconnaître : tolérance assez variable, précautions à prendre lors de l'administration.

La sulfamidothérapie prit un départ foudroyant, auquel contribua Rhône-Poulenc, suivi par quelques fabricants de base et, pour la spécification, par nombre de laboratoires. Passée de 163 tonnes en 1946 à 342 t en 1951, la production s'est ensuite stabilisée : 344 t en 1956, 315 t en 1957, les dernières années étant marquées par les progrès du paramino-benzène-sulfamide. Cette même période se caractérise par un commerce extérieur très actif : montée lente, mais continue, des importations : 742 qm en 1951 — 1.252 qm en 1958, l'année 1957 nous coûtant 561 millions de francs, un maximum ; exportations de matière première en vrac, rétablissant, très nettement, la balance à notre avantage : 1650 qm en moyenne, soit 450 millions de francs, sans compter les rentrées en devises.

Ce tableau suffit à démontrer que, face aux thérapeutiques plus récentes, les sulfamides demeurent en bonne position. Au surplus si, à l'exemple de la pénicilline, « elles ne sont pas des panacées universelles, un regard jeté sur les progrès réalisés depuis dix ans permet tous les espoirs <sup>1</sup>.

## Insecticides

Les maladies transmises par des insectes aux sujets sains : paludisme, fièvre jaune, peste, typhus, choléra, provoquent des dégâts considérables, des épidémies violentes dans les régions où elles sévissent en permanence. Reynes a montré <sup>2</sup> que les conditions de lutte ont été nettement améliorées, pour des frais relativement minimes, grâce à l'action insecticide de plusieurs produits de synthèse : pyréthines, dérivés chlorés, parmi lesquels, en première ligne, le DDT qui prit, par manque de soufre et à la faveur de la seconde guerre mondiale, le pas sur les fumigants. Economie de temps, de combustible, pas d'intoxication, nébulisation très pratique, le dichlorodiphényltrichloréthane, découvert par Zeidler en 1874 et préconisé comme insecticide de contact en 1940, est produit en quantités croissantes : 45.000 t en 1950, 80.000 t en 1952, probablement plus de 100.000 maintenant. L'Afrique Noire en consomme la plus grosse partie. On y a enregistré d'abord une chute sensible du nombre des insectes capturés avant et après les nébulisations, ensuite une baisse très sensible des cas de paludisme. Autres exemples : au Brésil, ils sont tombés de 127.000 à 16.000 en deux ans ; aux Philippines, l'absentéisme quotidien dans l'agriculture et l'industrie a été réduit de 33 à 4 % après quelques campagnes.

La France métropolitaine n'est pas épargnée et les pesticides <sup>3</sup> rendent des services appréciables à l'agriculture. Les pertes causées par les parasites, pour la seule année 1947, furent évaluées à 4 millions de quintaux pour les céréales, 40 millions pour les pommes de terre. Les deux cent cinquante fabricants d'insecticides, raticides et fongicides ont procuré, en 1955, selon Wuillaume : 60.000 t de sulfate de cuivre, 55.000 t de soufre, 1.000 t de DDT et 500 t d'hormones herbicides, réparties sur l'ensemble du territoire où leur vulgarisation s'intensifie. Les fournisseurs : Paris, Lyon, le Nord et la Basse-Seine principalement. Les destinataires : pharmaciens, droguistes, organismes et coopératives agricoles, selon les cas et les lieux.

## Ampleur de l'emprise

Barbituriques qui couvrent le marché intérieur et dont la balance extérieure, assez équilibrée, se déplace en notre faveur, antihistaminiques, neuroplégiques, analgésiques, tranquillisants, sources de devises : la synthèse organique a maîtrisé la matière, la dépouillant au maximum du complexe naturel, pour en créer, parallèlement, un second, pharmaceutique.

<sup>1</sup> (148).

<sup>2</sup> (142).

<sup>3</sup> (155).

Camphre qui nous libère du monopole japonais, menthol obtenu par hydrogénation des cétones des essences françaises et nord-africaines, alcaloïdes et hétérosides, de la cocaïne à la boldine et à la digitaline, vitamines D2, K et PP, hormones, adrénaline et cortisone, antibiotiques, chloromycétine, extraction des principes contenus dans les plantes ou dans les glandes, la chimie peut résoudre, dans les limites de la rentabilité, nombre de questions d'approvisionnement en matières premières et en produits purs qui se posent à la France, dans les deux règnes, le végétal et l'animal.





TROISIÈME PARTIE

# L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE



L'industrie pharmaceutique ne doit sa puissance ni à l'importance quantitative de ses effectifs, ni aux tonnages qu'elle lance sur le marché. Un ensemble de petites et de moyennes entreprises, dominées par quelques grandes, mais, selon l'expression du Dr Lafay : « demeurées à l'échelle humaine ». Elle se caractérise plutôt par sa vigueur, par son dynamisme.

Son évolution apparaît, au siècle des techniques, comme étant des plus originales : passage en moins de cinquante ans de l'officine artisanale, au sein de laquelle le pharmacien avait mis lui-même, patiemment, son outillage au point, à une production élargie, faisant appel à des matières premières fort diverses, préparant et conditionnant plusieurs milliers de médicaments qui ne peuvent plus être réalisés pratiquement qu'au stade industriel, en chaîne.

Activité extrêmement mobile au demeurant, beaucoup moins rigide que celles des autres secteurs chimiques, avec des besoins de toute nature, incluant, de par la diversité même des thérapeutiques, la participation d'un grand nombre d'industries. Dans le polymorphisme économique des grandes régions industrielles modernes, la pharmacie se situe à la pointe des produits hautement transformés et, par là même, fragiles. Sans recherche, pas de progrès, pas d'amélioration de la santé publique. Concurrence bénéfique certes, mais aussi instabilité : capitaux engagés, investissements élevés, spécialités susceptibles d'être rapidement surpassées, surtout dans le domaine des remèdes essentiels, lutte circonscrite entre les antibiotiques, les vitamines, les hormones d'une part, l'extraction des alcaloïdes, la biochimie et la synthèse organique d'autre part.

Laboratoires nombreux, plus d'un millier, et présentant les types les plus divers, à l'image des médicaments eux-mêmes. Eventail très largement ouvert puisqu'il accole une majorité d'établissements employant moins de cent personnes à une poignée de grandes entreprises. Contrastes qui jouent également sur le plan géographique.

A la concentration économique vient en effet se superposer une localisation remarquable en deux points seulement du territoire : Paris et, secondairement Lyon. Que l'on ait trouvé et que l'on trouve toujours des avantages à une implantation aussi dense, c'est évident, dans la ligne même d'une profession qui vit à proximité de ses multiples fournisseurs. Mais en période d'expansion, puisque tel est le cas, ne risque-t-on pas, sinon d'étouffer, du moins de subir un malaise, provoqué par la saturation de la capacité locale de la production ? Il y a là un problème résolu provisoirement et partiellement par l'émigration des points de fabrication vers des zones industrielles périurbaines. Ira-t-on plus loin et dans quelle mesure peut-on présager de l'avenir de notre industrie pharmaceutique, lequel ne dépend pas seulement de la consommation nationale ?

## CHAPITRE VII

# MISE EN PLACE — SITUATION PRÉSENTE — AVENIR

### DE LA PRÉPARATION MAGISTRALE A L'AUTOMATISME

#### Avant la première guerre mondiale (1820-1910)

Il serait inexact d'attribuer à la grande chimie organique les premières armes de l'industrie pharmaceutique. L'histoire des alcaloïdes nous apprend en effet, qu'il y a presque toujours, même dans le cas de Rhône-Poulenc, une droguerie, un très modeste atelier, à l'origine du laboratoire et que ce dernier n'a pris qu'à la longue, après plusieurs décades, son orientation définitive. En fait, dès le premier quart du siècle dernier, Paris s'est prématurément emparé ipso facto de l'extraction des principes actifs et de la purification des sels minéraux, affirmant ainsi ses prétentions à la prépondérance scientifique et territoriale. Il ne s'agit d'ailleurs, à l'époque, que de trois, puis d'une dizaine de petits établissements, où le travail demeure artisanal.

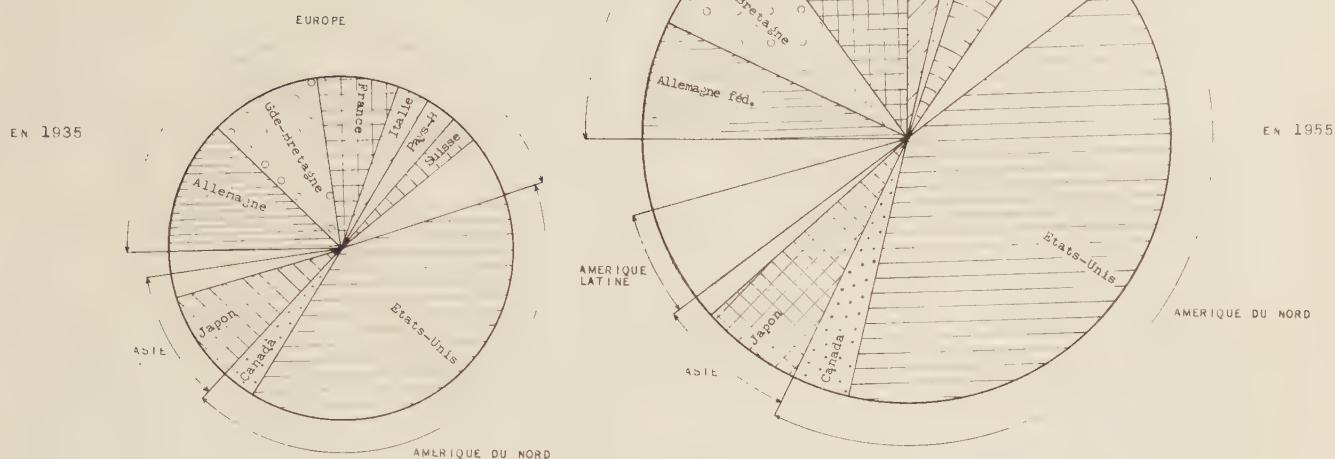
La mise en place de la chimie lourde s'effectuera beaucoup plus tard, principalement dans le Nord et à Lyon, sur le charbon, ainsi que dans la banlieue parisienne, réservoir de main-d'œuvre. Mais il faudra attendre la guerre de 1914-1918 pour que la France se décide à exploiter elle-même, à l'échelle industrielle, les découvertes du siècle passé, pour que la croissance de la chimie s'effectue à une cadence plus rapide. La première répercussion de cette poussée sera d'industrialiser le laboratoire qui, jusqu'à présent, n'aura été qu'une simple annexe de l'officine, cherchant à obtenir son indépendance à la faveur d'un ou de quelques produits bien réussis.

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la situation se présente ainsi :

la France, comme le monde entier, est, pour les matières de base, presque entièrement tributaire de l'Allemagne. Certes, à l'exemple des Abott Chemicals Works, de Chicago ou d'Armour, de Rochester, quelques entreprises françaises se lancent dans la compétition, à la recherche d'autres produits : par exemple, la Pharmacie Centrale de France, Dausse, Byla, Poulenc et Kuhlmann à Paris, Voituriez à Lille, Lambiotte à Prémery, Gattefossé et les Usines du Rhône à Lyon. Dans cette ville également, vers 1910, l'Institut Lumière<sup>1</sup> entreprend une étude systématique des médicaments d'Outre-Rhin. Toutefois, pour de multiples raisons, nous demeurons fort en retrait par rapport à l'Allemagne, achetant notamment à l'étranger des simples qui abondent dans nos campagnes, adoptant une politique de l'alcool défavorable, perdant surtout, dans un secteur-clé, la synthèse organique, dix années précieuses. Car, si nous obtenons

<sup>1</sup> (79).

EVOLUTION DE LA PRODUCTION MONDIALE



DIVERSES CATEGORIES DE LABORATOIRES EN 1956 (I.N.S.E.E.)

| NATURE DES FABRICATIONS               | NOMBRE D'ENTREPRISES |                          |         |         |       |
|---------------------------------------|----------------------|--------------------------|---------|---------|-------|
|                                       | France entière       | Agglomération parisienne |         |         | Rhône |
|                                       |                      | Seine                    | S. & O. | S. & M. |       |
| DROGUERIE                             |                      |                          |         |         |       |
| Pilules, poudre, granulés .....       | 100                  | 47                       | 10      | 4       | 12    |
| DROGUERIE ET SPECIALITES VETERINAIRES | 222                  | 67                       | 20      | 7       | 20    |
| BIOLOGIE                              |                      |                          |         |         |       |
| Serums, vaccins, ferments .....       | 109                  | 36                       | 10      | --      | 20    |
| SPECIALITES                           |                      |                          |         |         |       |
| Médicaments conditionnés .....        | 493                  | 281                      | 27      | 10      | 51    |
| ACTIVITES MULTIPLES .....             | 656                  | 392                      | 50      | 22      | 45    |
|                                       |                      | 823                      | 117     | 43      |       |
| TOTAL .....                           | 1.580                | 983                      |         |         | 148   |



LES LABORATOIRES EN 1900

Laboratoires ○  
Principaux fournisseurs □

LA PROVINCE



nous-mêmes, peu à peu, tous les composés, nous devons encore faire appel à nos voisins pour les thérapeutiques nouvelles, important même les alcaloïdes alors que nous sommes mieux placés dans le ravitaillement en plantes médicinales.

Nous gardons de cette période le souvenir d'une production qui, avec le recul, paraît à nos yeux désuète, surclassée, alors qu'elle répondait déjà à bien des exigences de la médecine : plus de 350 herboristes, 5 fabricants de sulfate de quinine, autant de cocaïne, 40 de sels de fer, 8 de bismuth, 4 de bicarbonate de soude codex, 10 d'antipyrine. La galénique florissante préparait 10 alcoolatures différentes, 15 dépuratifs, 25 teintures, 60 extraits, 130 baumes et, au minimum, 250 élixirs. Un simple relevé des principales spécialités alors en vogue nous remet en mémoire les crayons anti-migraines (10 variétés), les cigarettes anti-asthmatiques (10), les emplâtres (25), les pommades (150), les capsules (170), les pastilles (220), les poudres (250), le record étant détenu par les sirops et les pilules dont on utilisait respectivement 400 et 450 formules, alors que l'on ne connaissait encore que deux sortes de comprimés !

Cependant, il n'existe encore que très peu de spécialités, au sens actuel du terme, la grande masse des médicaments conditionnés portant surtout sur des produits préparés en petites quantités, pour ne pas laisser le pharmacien dépourvu, et distribués géographiquement dans une zone à faible rayon d'action. Déjà, un premier congrès d'industriels, réuni à l'occasion de l'Exposition Universelle de 1900, lance un avertissement : mettre un frein à la diversification, accélérer la réalisation, si possible, d'une pharmacopée internationale, intensifier la spécification, celle-ci constituant un test d'unification pratique, comme se prêtant mieux aux transactions multiples. Cette évolution, encore en cours, conduira tôt ou tard, à la séparation du laboratoire-usine et de l'officine-artisan, dont l'horizon se rétrécit à des dimensions par trop exiguës, techniquement et spatialement. Mais si, en conclusion, Fumouze indique que plus du tiers des médicaments est constitué, dans tous les pays industriels, par des spécialités, c'est seulement durant les quinze années qui précéderont la Grande Guerre que, chez nous, la notion prendra toute sa valeur avec l'Aspirine (1903), l'Hémostyl (1911) et le Gardénal (1913).

Sur la carte, les pôles de l'industrie pharmaceutique sont d'ores et déjà désignés. Rapprochons les statistiques de l'emploi des années 1901 et 1906 <sup>1</sup>, et portant sur un total d'un peu moins de 200 laboratoires. Ils sont déjà agglomérés dans et autour de la Capitale, en un noyau occupant les trois-quarts de la main-d'œuvre de la France entière, 5.200 personnes sur 7.200 pour le deuxième recensement. Le Nord vient en seconde position, bien que le chiffre avancé, 2.500, nous paraisse exagéré et, de toutes façons, en contradiction avec celui du reste de la France. Lyon n'arriverait alors qu'au troisième rang, avec un peu moins de mille. Mentionnons encore quelques grandes cités, villes-marchés, comme Bordeaux, Dijon, Orléans et Rennes, quelques pays mieux pourvus, telle la Basse-Seine. En revanche, plus de quarante départements ne disposent d'aucun laboratoire important. Ils se situent dans des régions peu ou pas encore industrialisées : la Bretagne, le Centre-Ouest, le Massif-Central méridional, les Alpes et le Midi méditerranéen ; ici d'ailleurs, trois exceptions doivent être faites en faveur de Nîmes, de Montpellier et surtout Marseille. Plus symptomatique encore aux yeux du géographe et de l'économiste apparaît le déplacement des laboratoires vers la Capitale. De 1880 à 1910, une vingtaine d'entre eux font mouvement vers Paris, à partir des villes périphériques d'une part, du Nord d'autre part. Centralisation certes, mais aussi concentration puisque quinze entreprises iront jusqu'à embaucher plus d'un demi-millier d'ouvriers ; considérable pour l'époque et pour la branche pharmaceutique, ce chiffre s'explique par un conditionnement presque exclusivement manuel et une manutention multipliée de pilules, potions et pommades.

### L'entre deux guerres (1920-1940)

Vers 1930-1935, c'est-à-dire dix ans après la reprise économique et au moment où éclate et se développe la crise économique mondiale, Lucás <sup>2</sup> a dressé un tableau assez exact des modifications survenues depuis la guerre de 1914-1918, alors que s'opère le passage de la petite à la moyenne industrie. La France dispose cette fois de bases de départ beaucoup plus solides.

L'emprise de la chimie s'accroît, si bien que la pharmacie y occupe maintenant une place de choix, la première de la parachimie avec 13 % de la production totale. Il faut attribuer une pareille conversion d'abord à une reprise, avec des méthodes renouvelées, des activités stimulées par les

<sup>1</sup> Statistique de la France (4).

<sup>2</sup> (188).

armements. Les voies sont tracées entre 1920 et 1925, date à partir de laquelle la poussée d'industrialisation ira en s'accroissant jusqu'en 1930.

La pharmacie trouve désormais sur le marché national presque tous ses produits de base : le chloroforme (200 t/an), l'acide glycérophosphorique et les glycérophosphates (150 t), le chlorure d'éthyle (60 à 80 t), l'acide acétylsalicylique (500 t), les alcaloïdes et les glucosides, les poudres d'organes, les réactifs et les solvants organiques. Une douzaine d'entreprises s'y emploient, dominées par Rhône-Poulenc, en ce qui concerne le médicament en « vrac ». Nous en sommes redevables à la création d'une solide industrie des matières colorantes, bâtie sur le charbon ou à sa proximité dans le Nord, à Lyon, et implantée jusque dans la banlieue Nord de Paris, de Saint-Denis à Aubervilliers. L'Allemagne n'en abdique d'ailleurs pas pour autant, et le poids de son relèvement prodigieux durant l'époque hitlérienne se fait progressivement sentir. De 1936 à 1939, nous ne produirons pas en moyenne, par exemple, plus de 5.000 t de phénol par an, alors que les entreprises rhénanes en apporteront à notre voisin de l'Est plus de 9.600 t. Dans le monde, l'industrie chimique organique continue aussi à faire son chemin, toujours dans les mêmes pays, c'est-à-dire, outre la France et l'Allemagne, aux États-Unis, en Grande-Bretagne et en Suisse, puissances auxquelles, après 1935, sont venus s'ajouter l'U.R.S.S. et le Japon.

La production couvre pratiquement, avec un plafond de 95 %, la consommation nationale en médicaments ; elle soutient parallèlement un courant d'exportation qui représente les deux-cinquièmes de sa capacité totale. Les spécialités échappent de plus en plus au statisticien, autant pour des motifs de concurrence commerciale qu'en raison de la dispersion même de la matière. La revue allemande *Chemische Industrie*<sup>1</sup>, qui suit attentivement la question, déplore cet état de fait, valable d'ailleurs aussi bien pour la France que pour la plupart des autres pays. Pourquoi, alors, citer des chiffres, avec toutes les réserves qui s'imposent ? Sur quoi étayer l'indice calculé par la Statistique générale<sup>2</sup> et qui, selon le tarif fiscal, mesure l'effort de l'industrie pharmaceutique, base 100 en 1925, par la courbe suivante : 120 en 1927, 140 en 1928, 150 en 1929, 181 en 1930, 225 en 1931, 230 en 1932, 240 en 1933 et 270 en 1934 ? La spécialité, et c'est bien elle qui compte en définitive, croît au même rythme que les produits de base. Elle occupe 250 entreprises, absorbe près de 50 % des matières premières, laissant le reste aux sels minéraux, aux corps gras, aux huiles essentielles, aux alcaloïdes qui enregistrent à l'époque un recul assez accusé. Viennent s'ajouter à ce flot difficile à endiguer, celui des produits « maison » : pommades, sirops, cachets, suppositoires, préparés par dizaines à la fois en milieu rural, par centaines dans les villes et que deux pharmaciens d'officine sur trois s'honorent de détenir. Formules très proches les unes des autres, prix assez capricieux, concurrence : certains d'entre eux survivront, les autres iront grossir la masse des spécialités ; il n'y a qu'un pas à franchir et, conséquence première, le nombre des laboratoires va, lui aussi, en augmentant. Parallèlement l'intégration, encore au stade de prémices, commence à se manifester. Elle concerne les principales entreprises qui procèdent à des regroupements. C'est le fait à Paris de Roussel, de Byla et de Poulenc qui lie ses intérêts, ainsi étendus, à ceux des Usines du Rhône lyonnaises. L'acquisition d'un matériel onéreux, de construction récente, permet de conditionner en grande série : deux alternatives pour les laboratoires, ou s'industrialiser ou recourir, inéluctablement et à brève échéance, au façonnier.

Des accords commerciaux privés seront signés vers 1930, non seulement pour parer aux menaces que fait peser la crise économique générale, mais aussi dans le but d'asseoir plus solidement la situation des contractants sur le marché. Toutefois les ententes ne concerneront que certains produits, indépendamment des autres activités de chacun des partenaires, si bien que la formule du cartel français ou international se trouve implicitement écartée. Le rôle des monopoles consistera à écouler d'abord la production à l'intérieur, puis à l'étendre en Europe et dans le reste du monde. Des exemples : Rhône Poulenc et l'aspirine, le « Borax Français », l'union de Pointet-Girard et de la Société Chimique de Traitement du Quinquina pour régler toutes les questions intéressant la quinine, la politique d'achat adoptée, pour le brome, par Rhône-Poulenc et par Roques, à l'égard des fournisseurs : Alais, Froges et Camargue d'une part, Potasses d'Alsace d'autre part.

Géographiquement, la prépondérance parisienne s'affirme, devançant Lyon moins sur le plan des matières premières que sur celui des laboratoires. La Seine s'attribue, à elle seule, près de 65 % de l'emploi. Dans l'ensemble de la France, la concentration joue en faveur des entreprises se livrant à des fabrications multiples, présentes en majorité dans les deux métropoles. Leur nombre dépasse désormais le demi-millier (580 en 1936), mais aucune d'entre elles, isolément, n'occupe plus de cinq cents personnes ;

<sup>1</sup> (104).

<sup>2</sup> (4).

l'appel de main-d'œuvre (12.250 en 1921 — 18.500 en 1936) s'effectue au profit des laboratoires de moyenne importance, essentiellement aux fins d'un conditionnement encore à la recherche de l'automatisme.

La guerre menace à nouveau, l'économie s'interroge, le monde vit dans l'incertitude. La pharmacie poursuit sa tâche, forte des acquisitions de la biochimie et de l'organo-synthèse ; déjà, dans l'ombre, pointe le règne des sulfamides et des antibiotiques. Elle peut envisager l'avenir en toute sérénité, assurée, quant à l'écoulement de ses spécialités, du bénéfice des mesures sociales, entrées en vigueur depuis 1936, mises progressivement au point, et dont les effets commencent à se faire sentir.

## LES DONNÉES ACTUELLES

### Les quinze dernières années

La défaite de juin 1940 a porté un coup très rude à l'industrie pharmaceutique comme à notre potentiel économique en général et, il faut bien l'admettre, à notre prestige scientifique. A l'inverse de ce qui s'était produit de 1914 à 1918, la seconde guerre mondiale a mis en veilleuse la chimie organique, réduit ses activités des trois quarts, interrompu son équipement. La recherche appliquée s'effectue toujours, mais avec des moyens de circonstance, pour passer à l'exploitation, si bien qu'à la Libération nous serons contraints d'emprunter aux Anglo-Saxons, en avance à leur tour, plusieurs acquisitions capitales, mises par eux à la disposition du public : ainsi la pénicilline et la cortisone. En effet, les conditions imposées par l'occupation allemande et retracées dans une série d'enquêtes effectuées à la diligence du Gouvernement<sup>1</sup>, furent des plus sévères : restrictions apportées au ravitaillement en matières premières aussi bien sur le territoire national qu'en provenance de l'étranger, coupure en 1942 avec l'Outre-Mer, difficultés d'acheminement des médicaments, tentatives enfin, de la part de l'I. G. Farben, d'une main-mise sur notre industrie ou tout au moins, droit de regard de notre puissante rivale.

Il en résulte, pour la pharmacie française, un nouveau départ, et bien que les usines aient relativement peu souffert des destructions, aux prix de maintes difficultés. Période de redressement, période d'instabilité économique et financière, fièvre de croissance, mesures sociales, tel est le climat d'après guerre dans un monde lui-même bouleversé. On reprend d'abord les fabrications antérieures, à une cadence normale, avec des méthodes plus modernes. Mais si l'organo-synthèse peut profiter de ce redressement pour lancer ses produits-clé, neuroplégiques, antihistaminiques par exemple, en revanche la biochimie reste quelque temps tributaire de l'importation sous licence américaine ou anglaise. Elle ne s'en libère partiellement que dans une seconde étape, après des délais d'équipement variables, allant, selon les cas, de six mois à trois ans, car il faudra créer de toutes pièces des unités de production aux dimensions inaccoutumées. Ce n'est que dans une troisième phase, celle que nous vivons actuellement, que, passée du stade de la découverte à celui de l'exploitation, l'industrie des antibiotiques, des hormones et des vitamines pourra à son tour voler de ses propres ailes. Les laboratoires suivront, s'acheminant peu à peu, selon leurs disponibilités financières, vers la grande série, vers l'automatisme aussi bien dans le conditionnement que dans le contrôle scientifique. Sous le signe de l'expansion et de la concurrence, avec une tendance à la concentration des efforts, telle s'ouvre la voie, vigoureusement tracée, aux entreprises rajeunies. La prospérité actuelle est-elle bien réelle ? On a parlé de « légende dorée », tout comme de situation privilégiée. Mais n'est-ce pas le sort commun, en cette deuxième révolution technique, de toute industrie de transformation très évoluée et hautement spécialisée, exigeante même ? Avec cette différence toutefois, incidente capitale, qu'elle est, seule, à la merci de la moindre modification de la législation sociale.

### Critères de structure — Quelques statistiques

DOMAINE. — Si l'on s'en tient à la définition la plus stricte, l'industrie pharmaceutique englobe les activités productives pour la conduite desquelles la loi exige le diplôme de pharmacien ; elle est régie par l'ordonnance de février 1959<sup>2</sup> modifiant les codes de la santé publique et de la pharmacie.

<sup>1</sup> (136).

<sup>2</sup> (12).

Sévère délimitation, beaucoup plus précise que dans bien des pays étrangers. Il en résulte un double compartimentage :

- \* au départ, car les matières premières « vrac », dont les antibiotiques, les vitamines et tous les produits chimiques en général sont exclus du secteur santé publique. Nous sommes tenus de les comptabiliser à part. Bien plus, la pénicilline peut-être pratiquement fabriquée par n'importe quelle société, alors qu'une seule peut en vendre spécifiée !

- \* Un autre cloisement, beaucoup plus nuancé, parce qu'intérieur, mais non moins effectif, est en voie de réalisation à l'autre extrémité de la chaîne, entre l'officine d'une part et le laboratoire d'autre part. Le transfert partiel de la responsabilité de la première au second semble bien un fait acquis, irréversible, même si la préparation magistrale parvient à regagner une partie du terrain perdu. Car le laboratoire, seul, paraît en mesure de fabriquer en quantités industrielles une ou plusieurs des quelques 20.000 spécialités actuellement prescriptibles.

Celles-ci, dont le poids total se chiffre par plusieurs centaines, voire par milliers de tonnes, ne sont guère réalisables, pour les plus importantes, que dans des usines disposant d'un potentiel suffisant, pour les autres, que dans des ateliers artisanaux dotés d'un outillage moderne capable de supporter des débits d'ampoules ou de comprimés déjà considérables.

Faut-il maintenant rappeler, pour mieux la replacer dans son cadre économique, que la pharmacie se pose :

- comme une *industrie-cliente* : au regard de l'agriculture, par les plantes médicinales et les glandes ; des textiles, par les pansements, comme du caoutchouc, par les accessoires. Elle dépend aussi de la précision pour ses machines, pour le matériel de laboratoire et pour les instruments de contrôle. Le conditionnement enfin se réclame du verre, des plastiques, du papier. La pharmacie fait donc vivre, indirectement, plusieurs dizaines de milliers de personnes, travaillant dans des branches relevant d'industries de transformation, elles aussi, très évoluées ;

- comme un des *meilleurs animateurs des transports légers*, secteur vital, influant largement sur la conjoncture. Outre la distribution de ses propres spécialités, chaque laboratoire doit, de par la diversité et la mobilité des formules, assurer le regroupement de dix, cinquante, cent produits purs, parfois bien plus, qu'il reçoit à petites doses d'un fournisseur plus ou moins proche, et lui-même approvisionné des quatre coins de l'univers. Nous touchons là, dans son expression la plus poussée, à un des phénomènes contemporains les plus caractéristiques de la géographie de la circulation.

## DE PLUSIEURS CONCEPTIONS

Une classification comporte toujours une part d'arbitraire ; la pharmacie n'échappe pas à la règle et se présente différemment selon qu'on la considère sous l'angle technique ou économique ; mais il ne faut pas, pour autant, dresser entre les diverses activités des barrières par trop hautes. Prenons comme référence statistique l'année 1956 et comme tableau celui que dresse l'I.N.S.E.E. dans son enquête permanente. Il y avait à cette date 1580 laboratoires inscrits.

### STRUCTURES TECHNIQUES

Elles se rapportent tantôt à l'origine, tantôt au caractère des fabrications. Elles peuvent procéder de la destination des médicaments ou bien des thérapeutiques elles-mêmes. Elles commandent, par la forme, les opérations connexes ou auxiliaires.

*La matière première provient*, nous le savons, de la galénique, de l'extraction minérale, végétale et animale, de la synthèse organique, lesquelles, chacune dans leur secteur, sèchent ou écorcent, pilonnent ou pulvérisent, extraient ou distillent, composent, raffinent, purifient. Certaines entreprises se cantonnent dans le rôle de fournisseur, mais la plupart y ajoutent une ou plusieurs spécialités qu'elles réalisent ici elles-mêmes, là par l'intermédiaire de leurs filiales. Les 100 droguistes appartiennent à ce groupe, dans l'orbite duquel œuvre une bonne partie des 40.000 employés de la parachimie.

Abandonnant aux droguistes tilleul, poudres et granulés non conditionnés, le *laboratoire* retransforme la matière à des fins vétérinaires (222 entreprises en 1956), biologiques (109 établissements séro-

thérapeutiques) ou, tout simplement qualifiées de « diverses ». Dans cette dernière rubrique se retrouvent les 1.049 fabricants de spécialités, produits sous-cachet ou « maison ». Six cent cinquante d'entre eux se livrent à des « activités multiples », touchant plusieurs des secteurs précédents. En langage clair, il s'agit par exemple d'un laboratoire complet, préparant des teintures galéniques, des alcaloïdes et des sels minéraux, intéressé par la sérologie comme par la synthèse-organique, ceci à toutes les phases, de la purification au bouchage. Les chiffres, qui attribuent à une entreprise sur deux une orientation multiforme, ne doivent être acceptés qu'avec circonspection. Certes, chacun veut sortir, à l'heure actuelle, son sulfamide, son antibiotique, son anti-histaminique, comme en 1900 sa pillule ou son suppositoire ; or, il ne le peut, en général qu'au tout dernier stade, celui de la composition finale. Autre observation, plus réaliste encore : le remboursement par la Sécurité Sociale, tel qu'il ressort de l'ordonnance de 1959 et des décrets d'application, ne joue à 90 %, le maximum, que sur un nombre de spécialités bien inférieur à 10.000 et les listes ne mentionnent pas, à l'heure actuelle, plus d'une cinquantaine de laboratoires. Ouvrons ici une parenthèse, les spécialités, soumises à un visa, avis étant pris d'un Comité Technique, doivent présenter un caractère de nouveauté, porter une dénomination de fantaisie, scientifique ou commune, indiquer le nom d'un pharmacien, une adresse. Elles s'identifient, ou du moins y prétendent, à la thérapeutique contemporaine ; synonymes d'industrialisation, elles en concrétisent l'essor. Les causes de leur succès : complexes. Une critique facile à leur encontre : la surabondance, un rapport de 20 contre 1 si l'on s'en tient au livre de base : le codex. Chaque médecin n'en ordonne qu'une centaine, tout à fait d'accord ; mais combien y a-t-il de praticiens dont les opinions divergent quelque peu dans les prescriptions courantes ? Quel que soit la politique adoptée à l'égard de telle spécialité, la protection s'impose, que prévoit et que renforce la législation ; il faut cependant, au préalable, trancher la question du produit sous-cachet, parallèle, sur lequel un laboratoire se contente d'apposer sa marque, alors qu'il n'en est pas le réalisateur.

Autre incidente technique, liée pour une large part à la spécification, et qui consiste à définir, au sein de chacune des catégories d'entreprises, le mode de fabrication, variable selon la matière à préparer et la forme adoptée : solutés, suspensions, injectables, granulés, comprimés, dragées, cachets, suppositoires, ingérables — gouttes ou sirops — crèmes ou pommades, pansements ou ligatures. Le laboratoire ne peut être disjoint de son contexte polymorphe : machines, outillage de précision, objets de conditionnement. Hautement transformé, le médicament s'entoure d'une foule de fournisseurs à son service, eux-mêmes à la pointe du progrès et de l'ingéniosité.

## SITUATION FINANCIÈRE

Le bulletin de santé de l'industrie pharmaceutique est satisfaisant, à en juger par la progression du *chiffre d'affaires depuis 1950*<sup>1</sup>. Si l'on s'en tient aux évaluations du Ministère des Finances et des Affaires Economiques<sup>2</sup>, ce dernier est passé de 44.900 millions en 1950 à 202.108 millions en 1956, les fabricants de spécialités s'attribuant à eux seuls cette même année, pour 439 déclarants seulement, près de 115 milliards de francs. Durant la période 1952-1956, l'excédent bénéficiaire a presque triplé, s'accroissant régulièrement de 4.700 à 11.359 millions de francs. L'essor dont ces chiffres témoignent s'explique moins par une hausse des prix, qui subissent un coup de frein, que par l'introduction de médicaments nouveaux plus puissants, plus coûteux, ainsi que par l'augmentation du volume des ventes, attestée par la Sécurité Sociale d'une part, par les exportations d'autre part.

Dynamisme certes, qui place la pharmacie en tête de la chimie, avec 13 % du chiffre d'affaires total de cette branche, devant l'industrie minérale (175 milliards), les huiles essentielles (151) et les pneumatiques (135). Il faudrait ajouter à ces 202 milliards la quote-part, difficilement appréciable, représentant les produits de base (alcaloïdes, biochimie, organo-synthèse), pour se faire une idée plus exacte de la place de la pharmacie dans l'ensemble des industries françaises. Mais la nature même de la profession rend cette comparaison, valable dans l'absolu, par trop hasardeuse dans la réalité.

Peut-on, doit-on même, sur ces seuls jalons, établir un parallèle avec l'étranger. On l'a tenté par deux fois, en 1935 et en 1955. Avant la guerre, et pour les produits pharmaceutiques seulement,

<sup>1</sup> Il était de 1.900 millions en 1938.

<sup>2</sup> (158). — Chiffres provisoires pour 1958 : 241 milliards.

c'est-à-dire en excluant comme précédemment les matières premières en « vrac », la France arrivait au cinquième rang dans le monde, loin derrière les Etats-Unis, après l'Allemagne et la Grande-Bretagne, à égalité avec le Japon. En 1955, les évaluations, de source allemande comme les précédentes<sup>3</sup>, placeraient la France au quatrième rang, devant le Japon et l'Italie. Un tel classement appelle les plus sérieuses réserves : d'abord, quels sont exactement les termes et les moyens de comparaison ; ensuite le chiffre d'affaires pris en référence pour la France semble inférieur, et de beaucoup à celui que publient les statistiques financières. Le décalage, se serait, depuis 1955, confirmé à notre avantage, plaçant peut-être notre pays en troisième position, distancé de peu par la Grande-Bretagne, mais devant l'Allemagne. Que conclure de tout ceci, sinon que le bilan, après le désastre économique de 1939-1945, est particulièrement encourageant, beaucoup plus d'ailleurs dans le domaine des spécialités que dans celui des produits purs, où les Anglo-Saxons comme les Allemands semblent avoir repris l'avantage.

On veut aller plus loin<sup>1</sup>, avançant le chiffre de 5 millions de francs par salarié productif, citant des augmentations de capital réalisées depuis cinq ans par les principaux laboratoires, une cotation boursière éminemment favorable : tout ceci est exact. Il en résulte d'après controverses, d'ailleurs faciles : — la pharmacie, spéculative, alors qu'elle repose sur la Santé Publique — appui des grandes banques d'affaires — débouchés assurés — frais de publicité trop élevés —. Que certaines critiques soient pour une part justifiées, on oublie aisément la contrepartie. Si l'industrie pharmaceutique a, en quinze ans, remonté le courant à telle enseigne que sa balance extérieure est favorable, cette expansion n'a pu s'effectuer qu'au prix d'investissements élevés : construction, par exemple, entre 1946 et 1950, de quatre unités lourdes de pénicilline et trois de streptomycine pour libérer la France de l'étranger ; dans ce cas l'amortissement du matériel de base et des installations demande un délai de sept ans ; celui de l'outillage de conditionnement, plusieurs années. Autre argument, également avancé par la profession<sup>2</sup> : pour préparer l'isoniazide de l'amide nicotinique, en deux mois, cinq laboratoires ont pu mettre au point la production industrielle du produit anti-tuberculeux. Enfin que dire de la modernisation des chaînes de spécification, dont nous apprécierons ultérieurement le coût, sans lesquelles les gros tonnages, clé de l'abaissement des prix de revient, s'avèreraient impossible à obtenir. Les entreprises ont certes recours à l'autofinancement, mais dans certaines limites, car les médicaments anciens supportent les dépenses d'investissements. Pratiquement l'étroitesse des trésoreries juggle la recherche, les difficultés surgissant essentiellement lors de la création et de la mise en route d'un nouveau remède. Or, en matière de thérapeutique, la pharmacie doit aller de l'avant hardiment. D'où la politique plus libérale, adoptée récemment par les Pouvoirs Publics à l'égard du financement de cette industrie, autorisée à faire appel à des capitaux extra-pharmaceutiques.

## TENDANCES A LA CONCENTRATION

Les industries chimiques de tout type présentent des contrastes très accusés dans la dimension des entreprises, opposant les grosses sociétés, les grandes usines mécanisées, aux ateliers travaillant avec quelques ouvriers seulement et des moyens mécaniques réduits. Peu d'activités réalisent cependant une polarisation aussi accusée que celle de la pharmacie, manifestée sur plusieurs plans.

Le premier critère : les effectifs. Le mouvement amorcé depuis 1930 se précise. Non seulement le nombre des laboratoires se résorbe depuis quelques années : 1.580 en 1954, 1.504 en 1958, mais encore la contraction porte sur de petits établissements, liés à des officines. Inversement, au sommet du tableau, on en compte désormais trente-deux, au lieu de vingt-sept, qui occupent entre deux cents et cinq cents ouvriers, quatre contre deux qui dépassent 500 ; deux autres enfin ont franchi le cap de 1.000 et de 2.000 ouvriers, le tout en l'espace de quatre années. Ce gonflement, qui semble s'accélérer malgré les progrès du machinisme et du conditionnement en série affirme la réunion de près de 40 % de la main-d'œuvre au sein d'une quarantaine d'entreprises seulement.

Cellés-ci dominent le lot, deuxième indice, par leur chiffre d'affaires. Quarante-trois laboratoires<sup>3</sup> ont réalisé, chacun en 1956, plus d'un milliard de francs ; au total à leur actif : 121 milliards, 16 milliards de salaires distribués, un bénéfice net de 8 milliards. Les trois sommes représentent respectivement 60 %, 60 %, 60 %.

<sup>1</sup> (104) (229).

<sup>3</sup> (207).

<sup>2</sup> (95).

<sup>4</sup> (158).

57 % et 70 % de la masse à porter au compte de la profession, dans son ensemble ; or, elles sont entre les mains de 5 % des laboratoires seulement. En outre, deux d'entre eux ont un chiffre d'affaires très certainement supérieur à dix milliards de francs. Il est bon, pour situer ce bilan, de nous reporter quatre années plus tôt. Une évaluation <sup>1</sup>, effectuée à cette époque, avançait les tranches suivantes, qui permettent de mesurer le chemin parcouru : deux cent soixante-dix entreprises seulement réunissaient alors plus de 50 millions par an ; une vingtaine, plus de un milliard ; deux, plus de cinq milliards.

L'intérêt des grandes sociétés pourrait être l'absorption des petites, pour mieux contrôler le marché. En fait, elles préfèrent les laisser vivre, leur fournissant la matière première, les produits de base ; mais elles se réservent *un millier environ de spécialités*, parmi lesquelles figurent surtout des remèdes fabriqués en grosses quantités.

Enchevêtrement d'intérêts puissants, les principaux *groupes* coordonnent de vastes ensembles industriels et commerciaux à l'échelon national et même international. Nous examinerons ultérieurement la structure de deux d'entre eux : Rhône-Poulenc et Uclaf-Roussel <sup>2</sup>. Il en existe d'autres, que nous verrons grandir au sein des *concentrations géographiques*, parisienne et lyonnaise. Citons par exemple, dès à présent, Roger Bellon et la Société Générale des Antibiotiques — Clin-Colmar-Byla, associé à la firme américaine Pfizer, avec une participation de 50 % dans la filiale et intégré depuis la biochimie jusqu'au comptoir de vente — La Société Industrielle Française des Antibiotiques, créée en 1948 par la Société Française des Glycérines et la Heyden Chemical Corporation, qui dispose de 37.000 actions sur 85.000 ; son effort porte sur les antibiotiques et leurs dérivés, dont la vitamine B 12, sur les produits de base ; enfin Toraude, axé sur la chimie organique de synthèse et la spécialité très diversifiée : 1 tonne de suppositoires, 2.400 litres de sirops, 350.000 ampoules par jour ; le tout fabriqué à Paris ou en banlieue en quatre points de fabrication différents.

Economiquement, deux thèses en présence : liberté ou dirigisme. La seconde, pour faire notamment pression sur les prix, postule la concentration, souhaitable aussi pour réaliser les investissements rendus nécessaires par l'évolution de la thérapeutique. Pourquoi chercher là une solution, puisque le regroupement apparaît, au moins partiellement réalisé, dans toute la mesure compatible avec l'indépendance et l'esprit de recherche indispensables à l'industrie pharmaceutique.

## LA RECHERCHE

Elle garantit l'avenir, comme elle constitue le capital acquis aussi bien par une Nation que par une de ses entreprises. Car le domaine pharmaceutique est pratiquement un champ d'action aux possibilités illimitées, dans l'orbite de celui de la médecine, ainsi que le précisait, en 1956, le Colloque de Caen <sup>3</sup>. Il est difficile d'attribuer à la recherche des limites précises ; elle apparaît à la fois comme fondamentale et appliquée, et comprend, scientifiquement, quatre modes : chimie pure, expérimentation sur les animaux, bactériologie et enfin thérapeutique. Il s'agira ensuite, autre aspect qui a son importance, de passer, sur le plan industriel, aux fabrications en grand. Quels sont les processus, les voies et moyens employés, qui est capable de conduire à bien ces travaux d'une extrême complexité et comment sont-ils organisés ? Quels établissements scientifiques et combien d'entreprises disposent d'un centre, ou à défaut, d'un simple laboratoire suffisamment équipé ?

Avant de répondre à ce flot de questions, nous voudrions d'abord dissiper une équivoque ; il est une opinion couramment répandue chez nous : on ne fait plus de recherche pharmaceutique en France, la part qu'on lui consacre est dérisoire par rapport à la publicité. Et d'ajouter, les fabricants se contentent d'apposer leur marque sur des produits importés sous licence inventés et préparés à l'étranger, notamment dans les pays anglo-saxons qui ont pris une forte avance sur notre pays, tout particulièrement dans un secteur-clé : les antibiotiques. Jugement un peu trop rapide, car la publicité est spectaculaire et le chercheur travaille dans l'ombre, car de telles déclarations ne servent pas le prestige de la France dont les firmes ont fait plus d'un sacrifice avant de réussir. Cependant, les progrès techniques réalisés dans un nombre accru de pays industriels, appuyant les investigations de milieux scientifiques au moins

<sup>1</sup> (207).

<sup>2</sup> p. 166.

<sup>3</sup> (190).

aussi évolués que les nôtres, font qu'une seule puissance ne peut, même dans un seul domaine, garder constamment la primauté, qu'une évolution est souhaitable à condition qu'elle profite à l'humanité toute entière. Nous savons d'ailleurs que plusieurs médicaments ont été découverts au même moment, soit par deux, soit même par trois ou quatre laboratoires, ici collaborant, là en concurrence et dans tous les cas, suivant les directives ici d'un seul savant, là d'une équipe importante.

Que certains préfèrent la solution de facilité, rien n'est moins exact. Que la France ait brillé autrefois avec Pelletier et Caventou, Pasteur, Fourneau, qu'elle ait apporté au monde : quinine, digitaline, vaccins, sérums et stovaïne, combien d'autres remèdes essentiels encore, si grand soit le passé, faut-il pour autant minimiser le présent ?

Nous avons déjà évoqué le cas de plusieurs produits : circonstances de leur découverte, amélioration des procédés de fabrication ; nous en examinerons d'autres, avec les centres de recherches des laboratoires. Laissons seulement la parole au P<sup>r</sup> Mende, lors des journées d'études de l'hôpital Broussais, en 1958, ainsi qu'à J. Marteret<sup>1</sup>, parlant de Rhône-Poulenc.

— Au début du XX<sup>e</sup> siècle, il n'y avait aucun traitement rationnel de l'état anaphylactique, dans l'ignorance du mécanisme de l'allergie et ceci, jusqu'en 1926, date à laquelle les chercheurs mirent en évidence l'histamine et la libérèrent. En 1942, c'est-à-dire durant des heures sombres aussi bien pour la pharmacie française que pour notre Pays, un corps chimique de synthèse, l'Antergan, est découvert et étudié en France. Il prélude à toute une lignée d'antihistaminiques figurant parmi les grands succès de la thérapeutique moderne. Durant ces quinze années, les noms de Fleming, d'Ehrlich et de Kendall avaient fait le tour de la France, en toute justice. Mais alors, pourquoi ignorer nos propres victoires sur l'allergie, sur la maladie de Parkinson ?

— En chimiothérapie, il serait trop long d'énumérer les produits nouveaux qui voient le jour chaque année, ayant chacun leurs propriétés et leurs vertus, une indication particulière. Mais le nombre des remèdes miracles, têtes de liste, est en fait beaucoup plus restreint. Ils exigent du temps, de la patience, des capitaux et surtout des hommes ; ils dépassent les proportions de la conjoncture. Par exemple, des études sur les dérivés de l'amine de la phénothiazine étaient effectuées simultanément, en 1944, aux Etats-Unis et à Vitry-sur-Seine. Rhône-Poulenc obtint le premier, des résultats, avec le Phénergan, dont les activités pharmacodynamiques confirmaient la belle carrière réservée aux antihistaminiques. Mais si l'invention devait permettre le dépôt de plus de 700 brevets et faire par la suite l'objet de 20.000 publications, la préparation de 1.500 dérivés avait été nécessaire avant de parvenir au but. Et J. Marteret d'ajouter, en substance : l'obtention de la spiramycine a demandé à Rhône-Poulenc de longues années de travail : 20.000 souches observées, 3.486 examinées avant d'isoler streptomycés ambofaciens à la fin de l'année 1951. Malgré la mise en œuvre de puissants moyens, le laboratoire n'a pu conclure à l'intérêt de l'antibiotique qu'en mai 1953 ; les essais chimiques ne furent terminés que fin 1953 et le lancement effectué durant l'été 1955, c'est-à-dire trois ans et demi seulement après la découverte. Or :

« Cet antibiotique appartient à un groupe de médicaments dont on a pris pour habitude de dire et écrire qu'ils viennent tous de l'étranger<sup>1</sup>. »

Il ne faut pas croire, d'ailleurs, qu'une seule entreprise conduise la recherche en France. Toutes ne sont cependant pas appelées à trouver de nouveaux médicaments, surtout lorsqu'ils supposent une politique de très longue haleine et des efforts considérables. A côté de Rhône-Poulenc, on devrait citer Uclaf-Roussel, dont l'action porte sur les hormones stéroïdes, les antibiotiques de synthèse, avec le chloramphénicol, sur la fabrication de la cortisone et de bien d'autres produits de base. Peut-on aussi, par un jugement lapidaire, condamner les efforts de centaines de laboratoires, mis dans l'obligation d'abord de reconstituer, durant dix ans, notre potentiel pharmaceutique, c'est-à-dire de composer entre la recherche industrielle et la recherche fondamentale, sinon de faire passer, dans l'intérêt de la Nation, la première, immédiate, avant la seconde dont les échéances paraissaient pour beaucoup, si l'on se replace en 1946-1947, très lointaines, et pour le moins chargées d'incertitudes ?

<sup>1</sup> (190).

## Les processus et les voies

Quel que soit l'aboutissement, le chemin parcouru entre le point de départ et l'adoption définitive d'un produit, la direction n'est pas toujours indiquée et souvent les impondérables entrent en jeu ; par exemple, pour la pénicilline, la contamination accidentelle d'un champignon. Faire le point de cent ans, de dix ans de recherches, c'est possible ; mais les situer pour prévoir l'avenir, même à court terme, voilà qui est bien plus difficile. La pathologie infectieuse a été bouleversée par l'avènement des antibiotiques et chaque mois nous apporte du neuf ; des méthodes électriques et radioactives permettent une exploration très poussée des organes et réduisent d'autant plus le champ des investigations ; les événements, également, ont une certaine influence ; citons le sang et la nutrition, mis en vedette durant et après la guerre par les blessures d'une part et par les carences d'autre part.

Que l'on cherche un produit plus pur, que l'on pousse l'expérimentation pharmacologique ou clinique dans d'autres voies, selon le cas, la méthode varie et diffère de la recherche d'un corps inconnu. Le processus de la découverte est particulièrement complexe. Dans l'ensemble, les phases, schématisées, comportent :

— la recherche fondamentale qui permet de déceler les tendances actuelles et futures de la thérapeutique et sur laquelle reposent les découvertes de base ;

— la recherche appliquée, très diversifiée et qui demande aussi plusieurs années de travaux d'équipe, en collaboration étroite. Suivie de près par la médecine, elle comprend :

\* *la conception*, étape essentielle puisqu'elle détermine les dérivés seulement entrevus dans la phase précédente et les élabore. Elle réclame les installations les plus modernes, un matériel expérimental de premier choix, l'entrée en jeu de plusieurs milliers d'intermédiaires, réactifs, solvants, colorants, excipients, par-dessus tout une gamme de spécialistes appartenant à diverses disciplines et une direction ;

\* *l'expérimentation*, biologique et pharmacodynamique qui doit apporter la preuve légale du caractère de nouveauté, de l'intérêt thérapeutique, enfin de l'innocuité. Ici interviennent des pharmacologistes devant disposer d'une animalerie pouvant comporter des milliers de sujets, de plusieurs espèces, de la souris au lapin et au chien ;

\* *la forme et la formule*, suivies des essais ;

\* *l'exploitation industrielle*, opération de génie chimique, dont les buts sont très précis : fabriquer dans les meilleures conditions possibles, dans les délais les plus courts, à des prix de revient peu élevés et en demandant le maximum de rendement à la machine. Familières, indispensables aujourd'hui et, qui plus est, rendues obligatoires par la loi <sup>1</sup>, ces recherches engagent non seulement le cycle presque mathématique de la future chaîne, mais encore la construction de bâtiments de plusieurs étages ; or, elles sont quasiment ignorées du public, plus encore que le médicament lui-même demeure mystérieux ; pourtant elles constituent pour les laboratoires une préoccupation à long terme. Faut-il, pour en donner la mesure, rapprocher les fermentateurs à antibiotiques des ateliers de Pelletier, ou rappeler les souhaits de Fourcroy et de Vauquelin, exaucés dès le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle par la Pharmacie Centrale de France, Roques, Adrian, Poulenc, Gènevoix et une poignée de pharmaciens qui se firent ingénieurs pour introduire des procédés industriels ?

## L'organisation

Pour résumer une situation à plus d'un égard préoccupante, médecins et pharmaciens ont lancé plusieurs avertissements. Examinant le projet du II<sup>e</sup> Plan de Modernisation et d'Équipement, le Conseil Économique émettait à son tour le vœu suivant :

« Que la recherche chimique soit développée tout en lui laissant l'indépendance du choix de ses moyens et l'exécution de ses travaux. Elle doit être encouragée par les Pouvoirs Publics sur le plan fiscal et financier, comme à l'étranger. » <sup>2</sup>

Pour mener à bien un tel programme, dont le III<sup>e</sup> Plan recommande l'exécution, il faut disposer de l'infrastructure en conséquence.

<sup>1</sup> (12).

<sup>2</sup> (199).

## L'Etat se tourne vers :

— *l'Université*, qui forme des chercheurs depuis plus de cinquante ans. Toutefois, les demandes de l'industrie en pleine expansion sont très élevées ; les moyens, locaux comme matériel, insuffisants pour les honorer toutes, malgré un très gros effort en ce sens. Dans le cadre des trois Facultés de Pharmacie, de Médecine et des Sciences, des laboratoires sont rattachés aux chaires de botanique, de zoologie, de physique, de chimie (analytique, végétale, minérale, organique, biologique), de microbiologie et de parasitologie, de matière médicale et de pharmacie (galénique, chimique, pharmacodynamie). Une mention particulière doit enfin être faite à l'étude des voies d'administration possibles. D'après un document récent<sup>1</sup>, et sous toutes réserves, le nombre total de places de chercheurs, pour l'ensemble de la France, s'élèverait à 250 ; il serait ainsi réparti : Facultés de plein exercice : 190, dont 130 à Paris, 40 à Nancy et 20 à Montpellier, Facultés Mixtes de Médecine et de Pharmacie : 60 ;

— *les hôpitaux*, où la recherche reçoit indirectement un soutien de l'administration, avec participation de l'Assistance Publique ou de Sociétés Scientifiques, et depuis 1954, de l'industrie pharmaceutique elle-même. Quelques statistiques relatives à l'année 1957 : 214 laboratoires de biologie médicale, rattachés à des services ou à des consultations — 14 laboratoires centraux — 24 de chimie biologique dépendant de pharmaciens. Le personnel : 61 médecins-chefs, 25 pharmaciens, 25 chefs de travaux, 428 laborantines et 926 aides. L'ensemble des dépenses, toujours en 1957 : 1.250 millions de francs dont 15 % pour les frais d'équipement ;

— *des organismes centraux*, chargés de promouvoir et de subventionner les études : la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale, le Centre National de la Recherche Scientifique et, depuis 1941, son équivalent pour la médecine : l'Institut National d'Hygiène ;

— *des services techniques*, notamment le Service de Santé de l'Armée, axé sur des problèmes particulièrement cruciaux : les pertes massives, la chirurgie, la protection nucléaire, la pathologie tropicale.

## Etablissements Privés :

— *L'Institut Pasteur*, selon la volonté même de son fondateur, doit être à la fois un dispensaire, un centre de recherches sur les maladies contagieuses, une école de microbiologie et une cellule de fabrication de sérums et de vaccins. Lui seul suffirait à situer la place de la France dans le monde, en matière de découverte, dans la lutte contre les infections, contre les fléaux sociaux. Ses trente-cinq centres, auxquels il faut ajouter les filiales réparties de Cayenne à Brazzaville et à Nouméa, de Chang-hai à Tunis, réunissent 175 chercheurs scientifiques, dont 13 pharmaciens, 1.060 agents techniques et plus de 250 observateurs étrangers.

— *Les laboratoires des entreprises* : Nous les verrons à l'œuvre avec les firmes elles-mêmes, dont ils suivent et orientent à la fois la politique. Ils offrent d'ailleurs tous les types possibles ; dans certains cas la recherche passe au second plan derrière la commercialisation de produits anciens ; ailleurs, les disponibilités financières ne permettent pas de lui affecter plus d'un ou deux chercheurs isolés, rarement une équipe complète, et ce cas est beaucoup plus fréquent qu'on ne l'imagine, enfin on peut faire, dans un cas donné, appel à un renfort temporaire en personnel venu de l'extérieur. Seuls les plus puissants laboratoires, épaulés par l'industrie chimique des produits de base de leur propre groupe peuvent rivaliser avec leurs concurrents européens ou américains. On les compte à l'unité. En voici deux, à titre d'exemple<sup>2</sup> :

— Le Centre Nicolas-Grillet de Vitry-sur-Seine, laboratoire central de Rhône-Poulenc pour les produits pharmaceutiques, articulé en services de recherches de chimie pure, pharmacologie, biologie, physiologie, pharmacodynamie, bactériologie, phytopharmacie. Nous avons là un type complet, noyau dont les antennes se trouvent dans les laboratoires techniques spécialisés de chaque usine, à Vitry même comme à Saint-Fons, à Saint-Aubin-les-Elbeuf, échelonnés sur une distance de 700 km. Nicolas-Grillet comprend 450 personnes qui, au sein d'un parc de 3 ha et de 12.000 m<sup>2</sup> de salles, de cabinets d'expériences, lui sont affectées en permanence.

— Le Centre Uclaf-Roussel de Romainville, dans l'enceinte même de l'usine, est formé de deux

<sup>1</sup> (199).

<sup>2</sup> Conférer ci-après : Rhône-Poulenc, p. 167.

groupes principaux ; les sciences physiques d'une part, les sciences naturelles, c'est-à-dire : microbiologie, physiologie, chimie médicale, pharmacie chimique, d'autre part. Il occupe, sur plus de 3.000 m<sup>2</sup> et au voisinage d'une unité d'antibiotiques ayant son propre contrôle, 75 ingénieurs de recherches et pharmaciens, assistés de plus de 175 laborantines et ouvriers.

## Les moyens

Le premier problème est celui du *financement*. On prétend généralement que les crédits alloués à la recherche, tant par l'Etat que par l'économie privée, sont insuffisants, le motif qui n'est d'ailleurs pas propre à la Santé Publique.

Les laboratoires des Facultés, et il en est de très modernes, souffrent certainement d'un manque de fonds inhérent à un équipement onéreux, vite démodé, parce que les techniques évoluent rapidement, qu'elles obligent à pousser les investigations de plus en plus loin, parce que le haut degré de connaissances acquises suppose une longue formation, des spécialistes exercés, des appareils de mesure très coûteux. L'Institut Pasteur bénéficie d'un régime spécial, puisque son budget est alimenté par ses propres ventes de sérums et de vaccins.

Les laboratoires consacrent à la recherche pharmaceutique un certain pourcentage du prix de revient industriel. Le taux, assez variable, oscille de 5 à 10 %. Quelles sont en fait les sommes réellement affectées à ces travaux ? Sont-elles sous-estimées ? Bien qu'il soit malaisé de les évaluer avec précision, il est toujours possible de prendre comme base, approchée, les chiffres d'affaires déclarés. La situation se présente différemment selon qu'il s'agit de laboratoires plus modestes ou de grands établissements :

— pour l'ensemble des premiers, 900 environ, un plafond de 81 milliards en 1956. Si un quotient de 5 % est versé au chapitre des recherches, il ne peut évidemment excéder 4 milliards, soit 4.500.000 f en moyenne par entreprise, tranche annuelle maximum qui nous paraît bien faible pour passer des simples améliorations à des investigations d'une certaine envergure ;

— la catégorie supérieure : 43 établissements, faisant individuellement plus d'un milliard de chiffre d'affaires et partageant 121 milliards. Les trésoreries sont un peu plus à l'aise que les précédentes ; au même taux : 6 milliards pour la recherche, 150 millions par laboratoire. Quelques sommes ont été avancées, tantôt gonflées, tantôt minimisées. L'effort de Rhône-Poulenc est, certainement, par exemple, de beaucoup supérieur à un milliard de francs. Quoi qu'il en soit, tout industriel désirant innover, en matière de thérapeutique, doit, de plus en plus, consacrer à la recherche des capitaux bien supérieurs à ceux que l'on préconise habituellement, tout en ignorant la rentabilité de ses investissements à long terme.

Dans le recrutement des *chercheurs*, les pharmacologistes et les pharmaciens-chimistes sont aujourd'hui, par leur formation, les mieux placés, à tous les échelons, depuis la direction générale jusqu'à la cellule, jusqu'à l'équipe de techniciens. Le médecin participe à l'œuvre commune et joue parfois un rôle déterminant. La situation des uns et des autres varie selon les laboratoires, en fonction des conventions collectives et de l'intéressement aux résultats.

L'Université conduit surtout à l'officine. Elle dispose cependant à Paris, de l'Institut de Pharmacodynamie<sup>1</sup>, à Montpellier, de l'Institut de Pharmacie Industrielle, tous deux susceptibles d'aiguiller les étudiants vers la recherche. Il convient d'y ajouter l'Institut de Pharmacie Industrielle mis sur pied dès 1943 par la Chambre Syndicale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques. Ceux-ci donnent aux diplômés, dans le cadre professionnel, les notions indispensables touchant la pratique de leur métier.

Les solides positions acquises par la France dans le monde entier avant 1939 s'étaient à la fois sur des découvertes de portée historique et sur la pénétration des idées. Stimulé par ces mêmes courants, l'étranger, Allemagne d'abord, Anglo-Saxons ensuite, n'est pas demeuré inactif. La France progresse encore, même sous l'occupation, période faste des sulfamides, mais la personnalité de savants tels que Sir A. Fleming semble avoir déplacé l'épicentre de certaines découvertes essentielles, que nous avons dû partager avec nos voisins, ou laisser, au moins temporairement, à la Grande-Bretagne et surtout aux

<sup>1</sup> (210).

Etats-Unis. A l'avenir, les moyens que nous affectons à la recherche n'auront de valeur que dans la mesure où ils seront comparables à ceux dont dispose la pharmacie des autres grands pays industriels. Que se passe-t-il aux Etats-Unis<sup>1</sup> ?

— les laboratoires estiment qu'un dollar investi provoque un accroissement des ventes de 3 à 4 dollars ;

— l'une des entreprises les plus importantes, Merck, a organisé « l'Institute for Therapeutic Research » dès 1933, service très étoffé en chimie, microbiologie et biochimie ; ses effectifs : 850 personnes en 1952, dont plus de 400 chercheurs ; à sa tête, un des vice-présidents de la Société. L'accent : la mise au point des procédés de fabrication, les installations-pilotes, l'information technique.

Merck et Beltsville aux Etats-Unis, Ciba et Hoffmann-Laroche en Suisse, d'autres encore en Allemagne, en Grande-Bretagne et en Amérique, Romainville et Nicolas-Grillet en France... collaboration, efforts en commun, lutte de vitesse, concurrence : au fur et à mesure que l'on progresse, les acquisitions fondamentales s'accumulent mais les difficultés redoublent. Seule une politique de confiance énergique et à long terme donnera à la France son prestige traditionnel. Les premiers effets commencent à se faire sentir. Il faut persévérer ; alors les capitaux seront bien employés.

<sup>1</sup> (199).

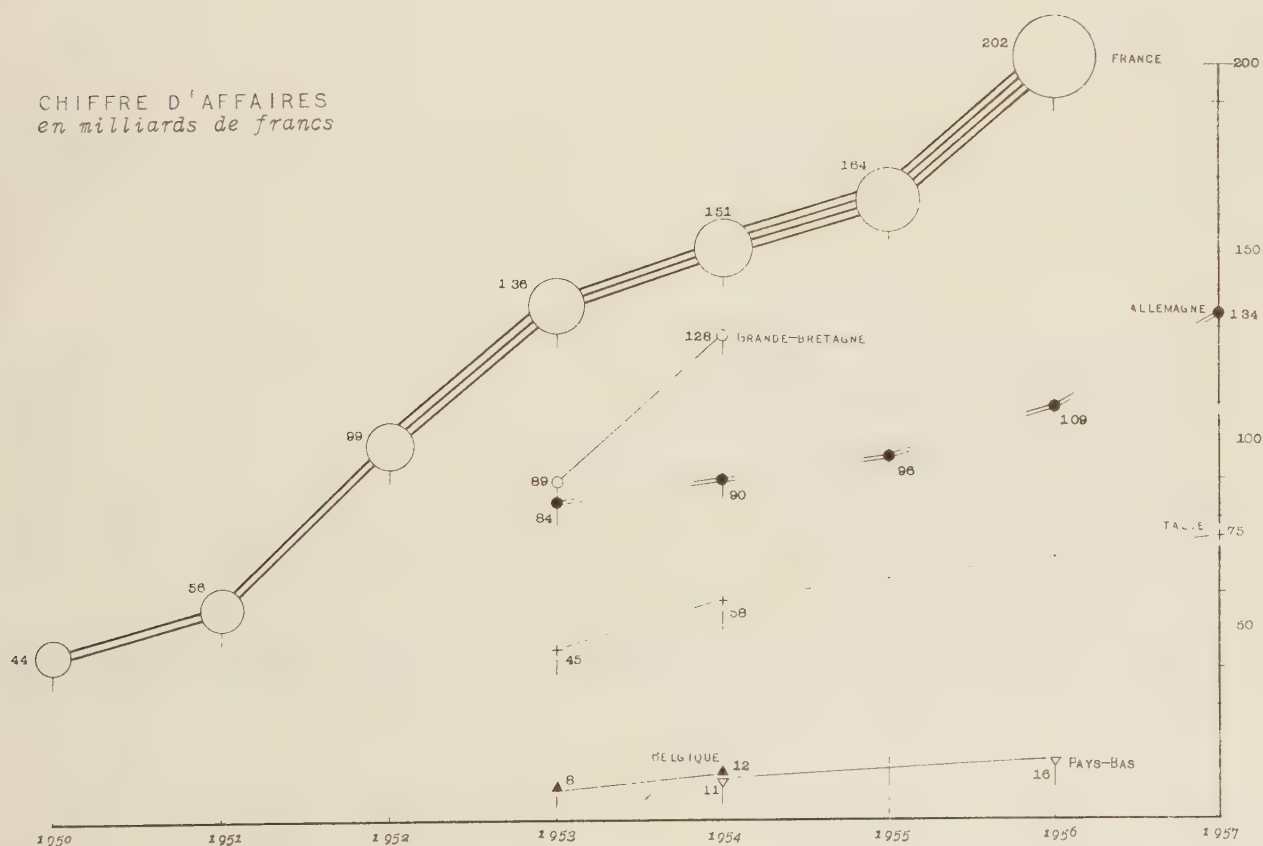
# COURS EXTREMES DE QUELQUES VALEURS COTEES A LA BOURSE DE PARIS

|         | CLIN-BYLA |         | FEVRIER-DECOISY |         | RHONE-POULENC |         | TORAUDE |         | ROUSSEL-UCLAF |         |
|---------|-----------|---------|-----------------|---------|---------------|---------|---------|---------|---------------|---------|
|         | minimum   | maximum | minimum         | maximum | minimum       | maximum | minimum | maximum | minimum       | maximum |
| 1 9 5 8 | 21.300    | 28.850  | 9.890           | 16.500  | 40.300        | 61.000  | 25.000  | 30.190  | 35.000        | 44.500  |
| 1 9 5 7 | 15.100    | 29.500  | 12.100          | 15.200  | 46.700        | 61.000  | 13.300  | 20.500  | 20.000        | 45.000  |
| 1 9 5 6 | 15.800    | 21.000  | 12.500          | 14.200  | 35.800        | 58.300  | 13.000  | 21.000  | 15.500        | 25.000  |
| 1 9 5 5 | ----      | ----    | 13.000          | 17.000  | 30.800        | 49.500  | 8.000   | 15.500  | 14.000        | 21.400  |
| 1 9 5 4 | ----      | ----    | 12.900          | 20.500  | 23.000        | 48.500  | ----    | ----    | 10.100        | 18.200  |

## AUGMENTATIONS DE CAPITAL REALISEES PAR QUELQUES LABORATOIRES (en millions de fr)

| CLIN-BYLA  | FEVRIER-DECOISY | TORAUDE    | ROUSSEL-UCLAF  |
|------------|-----------------|------------|----------------|
| 1950 = 104 | 1951 = 108      |            | 1953 = 395     |
| 1954 = 300 | 1953 = 217      | 1955 = 280 | 1954 = 1.350 + |
| 1956 = 450 | 1957 = 326      | 1956 = 450 | 1955 = 1.800   |
| 1957 = 600 |                 |            |                |

+ avec l'apport de SOFRAPEN





# ENERGIE CONSOMMEE PAR LES USINES DE L'UCLAF en 1957

| Usines                           | Electricité<br>(KwH) | Charbon<br>(t) | Mazout<br>(t) | Gaz<br>(m³) | Eau<br>(m³) | Vapeur<br>(t) |
|----------------------------------|----------------------|----------------|---------------|-------------|-------------|---------------|
| Romainville .....                | 22.766.680           | 6.174          | 3.936         | 300.683     | 3.969.560 * | 88.847        |
| Vertolaye .....                  | 2.826.970            | 5.546          | -             | -           | 1.986.866   | 29.703        |
| Neuville-sur-Saône ..            | 2.269.400            | -              | 2.217         | 17.362      | 22.232      | 26.101        |
| * dont 709.079 m³ d'eau de ville |                      |                |               |             |             |               |

## CHAPITRE VIII

# LE CYCLE DES FABRICATIONS

Si importants et si coûteux que soient en 1960 les moyens mis en œuvre pour obtenir un médicament, ils ne doivent passer dans les préoccupations des entreprises qu'en seconde position, doctrine que l'industrie pharmaceutique doit faire sienne, s'en imprégner et qu'elle énonce ainsi : « au delà des techniques, c'est le produit qui commande la politique de tout laboratoire. Sinon, on peut avoir l'affaire la plus solide, elle périlitera. »  
Roussel-Uclaf.

Car, envahi par le machinisme qu'il a engendré, l'homme demeure avec sa science, avec ses intérêts, le point central.

### Genèse d'un produit

De la plante ou du carbure d'hydrogène à la spécialité, le cycle comporte trois séries distinctes d'opérations :

- la fabrication de chacun des composants,
- la réalisation de la formule ou préparation,
- le conditionnement.

Elles ne sont point inséparables et, dans une grande usine, elles s'effectuent intégralement sans solution de continuité. Entendons-nous : selon les cas, le planning prévoit tantôt un seul bloc, tantôt des ateliers séparés, produits purs d'un côté, spécification de l'autre. Cette succession est assez généralement adoptée ; elle prévaut, puisqu'elle correspond mieux à la nature même de la matière médicale et qu'elle puise sa justification dans l'expérience. Il est donc fréquent d'assister à une certaine division du travail :

\* entre des bâtiments différents, mais réunis dans une même unité lourde au semi-lourde, comme à Fontenay-sous-Bois, chez Roche ;

\* entre des localités voisines, ainsi Rhône-Poulenc et sa filiale Specia, situées dans la banlieue Sud de Paris, à quelques kilomètres l'une de l'autre ;

\* voire enfin, sur plus de 300 km de distance ; cette observation est valable aussi bien dans l'exemple précité, de Paris à Lyon, que dans celui de l'Uclaf. Roussel résout, en effet, dans l'enceinte même de Romainville, toute une série d'opérations complètes, remarquable conjonction, cependant que, pour les autres, il s'établit un juste partage entre Paris et Vertolaye, dans le Puy-de-Dôme.

La quasitotalité des petits et moyens laboratoires et même une partie des grands n'ont pas une infrastructure aussi étoffée ; ils ne saisissent le produit qu'à son entrée dans le domaine pharmaceutique et ne lui font subir que les ultimes, mais très importantes modifications.

Suivons un schéma-type, relevé parmi bien d'autres, celui de la fabrication d'un hémostatique à partir de l'adrénaline. Elle débute par une synthèse chimique, complexe par essence, réalisée en deux temps et conduisant au produit proprement dit.

Désormais élaboré après passage dans un premier groupe d'appareils spécialement conçus pour lui, celui-ci est livré successivement :

- à la préparation, qui le transforme d'une part en solution injectable : filtrages répétés, remplissage, scellement, stérilisation des ampoules ; d'autre part en comprimés : introduction d'adjuvants, granulation, compression ; au total une vingtaine de manipulations inégales en valeur et en durée, mais indispensables ;

- *au conditionnement* qui s'est déjà emparé de l'hémostatique en ampoules bien avant que de le saisir en comprimé : impression, comptage, groupage dans des tubes d'aluminium ici, adjonction d'une lime là et, dans tous les cas : papillons de contrôle, prospectus, boîtes montées, bandes d'inviolabilité, vignette de remboursement ; tout doit être raisonné, synchronisé, résolu par la machine en une suite d'opérations précises, se déroulant à une cadence rapide.

En regardant fonctionner plusieurs cellules de fabrication, on serait tenté de les identifier, de les uniformiser ; rien n'est moins vrai. Certes le processus demeure le même, à quelques variantes près ; mais dans le détail il faut se résigner : il y a une chaîne pour chaque catégorie de spécialités et la moindre modification dans les compositions entraîne nécessairement une révision du planning et de l'outillage. Servitude très rude, lorsqu'on songe au raccourcissement actuel de la vie d'un médicament.

Tout ceci ne peut être, même avec le concours du génie chimique, ni étudié, ni monté, ni éprouvé en un jour, surtout en cette époque où dominent deux tendances connexes : le continu et l'automatisme intégral. Or, avant de lancer un produit, avec tous les aléas que cela implique, il faut auparavant obtenir un visa et, depuis février 1959, soumettre l'implantation des ateliers à l'approbation ministérielle.

L'entreprise est donc placée, au cours des longues études qu'entraîne la mise au point d'une thérapeutique nouvelle, devant deux impératifs contradictoires : un prix de revient peu élevé, un contrôle rigoureux.

Car ce dernier détermine en définitive les conditions de travail, de surveillance et de sécurité, l'atmosphère même de chaque cellule, de chaque poste. Il pèse lourdement sur le budget, par la qualité du personnel, les appareils, la multiplicité des fiches, étiquettes et échantillons, par le laboratoire spécialisé qui prélève, tranche, donne son exeat ou refuse un lot. Et d'un bout à l'autre, présent partout, le pharmacien d'industrie, responsable qui soumet ses ampoules, ses comprimés ou ses suppositoires à dix, vingt et parfois plus de cinquante tests.

## MISE EN FORME

Dans cet art, le laboratoire a acquis sur la matière une rare maîtrise, répartissant une première fois les produits purs fabriqués par kilogs ou par tonnes, ce qui sous-entend un conditionnement, puis les regroupant, les composant afin d'obtenir des masses qu'il redivisera ensuite en plusieurs dizaines de milliers de petits flacons ou de cachets. L'ensemble s'effectue sous le signe d'une réduction générale des volumes, d'une plus grande stabilité et d'une meilleure conservation quelles que soient les conditions d'emploi : durée, transports et climats. Bouvet et Froideveaux<sup>1</sup> se sont récemment penchés sur cette question qui, au stade industriel, entraîne la mise en service d'un matériel de qualité, duquel on exigera rendement, grosses quantités, régularité, souplesse, qu'il faudra sans cesse renouveler, ou sinon modifier, enfin amortir en quelques années. Imposée par le mode d'administration, la forme commande à son tour le choix du matériel et, par voie de conséquence tout le conditionnement ; elle dicte ses conditions à une industrie particulière de précision, branche de l'appareillage mécanique et électrique.

<sup>1</sup> (159) — (160).

## Quelques catégories

Médicalement parlant, les voies utilisées sont tantôt internes : buccales (cachets), rectales (suppositoires) ou parentérales (ampoules) ; tantôt externes (pommades).

Le technicien préfère distinguer, pour des raisons de commodité, les pulvérulents, les pâteux et les liquides. Car la mise en forme ne correspond pas aux mêmes processus et ne nécessite pas le même outillage. Mais, comme nous l'avons déjà relevé, elle influe d'autant plus sur la politique de fabrication du laboratoire que celui-ci se cantonne dans deux ou trois spécialités.

### Les pulvérulents

Ils permettent le fractionnement de solides en très petites doses, depuis la simple poudre que l'on enferme purement et simplement dans une boîte, jusqu'aux dragées colorées :

— les *tablettes* proviennent d'une pâte à base de sucre, obtenue dans un mélangeur à melon, puis découpée en petits rectangles à raison de 180.000 environ par heure, soit 1.500.000 dans une seule journée. A cette présentation s'apparente la *pastillerie* ;

— les *granulés* résultent également d'un mélange de sucre avec divers pulvérulents, suivi du passage en trémie, dans une étuve, enfin sur un tamis vibrant ;

— les *comprimés* ont, depuis leur invention par l'Anglais Brookedon en 1843 et malgré leur entrée tardive au codex, supplanté les pilules et partiellement les cachets. Leurs avantages : un dosage précis, une conservation pratiquement indéfinie, une facile absorption buccale, enfin un transport économique. Leurs meilleurs partisans : l'armée, les hôpitaux, les milieux non sédentaires. Bouvet<sup>1</sup> a minutieusement décrit les phases de la fabrication, qui peuvent se résumer à :

— une préparation : addition d'adjuvants, diluants, agglutinants et lubrifiants, parmi lesquels on trouve le plus couramment : amidon, lactose, dextrine, glucose, beurre de cacao ; viennent ensuite une granulation à sec ou humide et un séchage à l'infra-rouge sous vide ;

— une compression, également avec un lubrifiant qui peut être soit l'acide borique, soit le talc ou bien encore la vaseline. Ils doivent répondre à certaines normes, disposer en particulier de grains assez gros pour permettre la sortie de l'air. Leur point faible : la conservation à sec. Mais, une des raisons, d'ordre industriel, de leur succès réside dans la possibilité d'atteindre des rendements élevés soit à partir de machines excentriques : 700 comprimés par minute, 42.000 à l'heure, soit surtout à partir de rotatives qui, avec 1.000 comprimés par minute, débitent quotidiennement plus de 450.000 unités.

Depuis 80 ans, le principe est demeuré le même ; mais dans le détail, les poinçonneuses ont atteint un rare degré de perfectionnement, fonction de l'expérience du façonnier.

La *dragéification*, qui consiste à enrober la masse dure dans une pellicule lisse, n'apparaît de fait que comme un complément de la compression. Présentation de choix certes et qui enlève le goût, mais qui engendre de longues opérations, délicates : apports successifs de sirops, séchage à l'air chaud ;

— avec le *cachet*<sup>2</sup>, nous brûlerons les étapes, puisque le contenant est administré en même temps que le contenu. Ils furent pressentis par le Lyonnais Guillermand en 1853. Il s'agissait alors de masquer la saveur désagréable de la plupart des poudres et pilules. Vingt ans plus tard, Limousin mettait au point les disques, collés à la presse après humidification, et surtout le compresse-doseur. Un certain nombre de perfectionnement ont été apportés depuis lors, par les Autrichiens d'abord, qui substituèrent le chapeau à la cupule, puis par les Allemands, qui préconisèrent le cachet à sec par emboîtement.

La fabrication des cupules est généralement réservée à quelques laboratoires spécialisés et situés à Marseille, à Mormant, en Seine-et-Marne, et à Paris. Ils cuisent entre des plaques de bronze chauffées au charbon de bois, des feuilles constituées par une pâte de farine et d'eau, sans levain. Le gluten rendant les azymes cassants, on additionne désormais la pâte d'amidon. Celle-ci, gaufrée puis assouplie grâce à un séjour en cave d'une durée de vingt-quatre heures, est finalement découpée à l'emporte-pièce.

<sup>1</sup> (160).

<sup>2</sup> (161).

Remarquables par leur conservation (et l'on se souvient que Limousin lui-même parvint à en garder intacts durant quatre-vingts ans), les cachets doivent à l'inverse être stockés à sec et sont incompatibles avec les médicaments hygroscopiques.

Alors que les Anglo-Saxons, après une longue éclipse, leur accordent à nouveau quelque faveur, ils sont en déclin chez nous. Le détaillant en est toujours réduit au doseur manuel, à la cacheteuse munie d'un nombre restreint d'alvéoles. Il ne l'utilise qu'en vertu d'une prescription magistrale qui se raréfie. Quant au laboratoire, une double pierre d'achoppement le retient : la main-d'œuvre trop chère, un remplissage et une fermeture trop lente. Le regain d'intérêt peut cependant provenir de l'introduction, il y a quelques années seulement, de la cacheteuse à plateau. Alors, une seule ouvrière, surveillant le fonctionnement de cinq plateaux peut aisément répondre de 100.000 cachets par jour, soit de plus de 30.000.000 par an.

### Les pâteux

Outre les tablettes solidifiées et les pommades directement enfoncées dans des tubes simples, cette variété est principalement représentée par les *suppositoires*, « cônes de glycérine ou de beurre de cacao, additionnés ou non de médicaments ». Ils soulèvent un double problème de coulée et de support. Comme les cachets azymes, ils furent initialement préparés en officine, également sur ordonnance, dans de petits moules en laiton de faible capacité et excavés de six ou douze alvéoles. Bien que fragiles, déformables, sensibles par définition à la chaleur, les suppositoires sont toutefois de plus en plus indiqués et le doivent surtout à leur mode d'administration. Le passage du détail à la série est à la fois complexe et délicat : moulage à froid par une presse cylindrique, ou coulée à 32° dans une vingtaine d'alvéoles, puis refroidissement sur table. Malgré l'invention d'un système semi-automatique qui permet de grouper les moules sur un charriot transporteur et de les refroidir dans un tunnel, il fallait, récemment encore, démouler à la main. Cet écueil n'est plus valable, grâce au procédé « suppostéril » à coulée directe dans un étui protecteur en plastique transparent et imprimé au préalable. L'obstacle majeur, interdisant une production massive, c'est-à-dire le démoulage, est *ipso facto* éliminé. Fabriqués couramment par dizaines de millions, les suppositoires absorbent chaque année plusieurs centaines de tonnes de beurre de cacao codex.

### Les liquides

La préparation des liquides peut entraîner des soins très différents de par la nature même du médicament : eau distillée, sirop, alcoolature, teinture, extrait aqueux ou alcoolique, sérum ou vaccin, solution surtout. En outre les dernières catégories engagent le conditionnement lui-même, par la conservation, très pratique, en ampoules. Celle-ci à son tour réclame une stérilisation. Nous ferons donc une place à part aux liquides, inséparables de leurs contenants.

## CONDITIONNEMENT

Considéré comme accessoire au début de ce siècle, encore lent et artisanal il y a une trentaine d'années, le conditionnement a pris une place de plus en plus importante à mesure que la demande en spécialités et en produits sous cachet s'accroissait, que leur présentation s'améliorait et, de surcroît, se compliquait. Diversité des contenants, emboîtages répétés, perfectionnement des machines et rationalisation des chaînes, approvisionnement aux mains de plusieurs industries dispersées, impossibilité pour les petits laboratoires ou de s'équiper ou de suivre la cadence d'un matériel sans cesse surclassé et, par voie de conséquence recours aux façonniers, tels sont, dépouillés, les caractères essentiels de la phase finale du cycle des fabrications.

## Les contenants

Ils nous sont à tous familiers, beaucoup plus que les préparations ; nous les avons déjà vu intervenir, intrinsèquement liés à la composition et disparaissant avec elle : cachets et suppositoires sur lesquels nous ne reviendrons pas. Nous savons aussi, par habitude, qu'il existe deux sortes de contenants : les premiers, tubes ou flacons, sont livrés tels à l'unité ; les autres, boîtes ou coffrets, renferment un certain nombre de récipients correspondant à une partie ou à la totalité du traitement. Peu importe pour la chaîne qui, dans son travail, devra se prêter à toutes ces exigences.

### Récipients

Les matériaux ne manquent pas. Mais la pharmacie et plus spécialement le codex leur imposent des conditions assez strictes : ils doivent être chimiquement inertes à l'égard des divers constituants de la préparation et ne pas permettre l'évaporation des produits volatiles. Bien entendu, ils offriront une résistance mécanique suffisante et se prêteront à une administration aisée.

Le *flacon* demeure traditionnellement attaché au verre, car les plastiques, dans le domaine qui nous intéresse, ne conviennent encore au transport des liquides que dans certaines applicatons particulières, les atomiseurs par exemple. La gamme des bouteilles, de formes diverses et d'une contenance pouvant aller de quelques centilitres au litre, est toujours étendue, mais beaucoup moins qu'autrefois, l'embouteillage à la machine ayant naturellement favorisé leur normalisation. L'attention se porte toutefois, aujourd'hui, sur le petit flacon dont les antibiotiques absorbent par an, en France, plus de 100 millions d'unités. Il s'y ajoute que la pénicilline ou la streptomycine et, plus généralement, tous les produits « d'avant-garde » sont beaucoup plus exigeants, en matière d'emballage, que les sirops ou les teintures. Le verre doit être choisi pour son inaltérabilité, sa transparence et sa stabilité. La garantie : un verre absolument neutre, conforme à la pharmacopée, traité à l'anhydride sulfureux lors du passage dans une arche de recuisson qui crée en surface une pellicule de silice. Il faut encore, et ces qualités imposent le petit flacon, une certaine résistance thermique lors de la stérilisation et des dimensions parfaitement identiques pour permettre, sans heurts, le remplissage à une cadence ultra-rapide. Celui-ci est effectué soit par poignée verseuse (500 à l'heure pour les flacons de 50 cm<sup>3</sup>), soit par gravité (1.800 à l'heure pour 100 cm<sup>3</sup>), soit enfin et surtout par siphonnage sous vide, cette méthode, valable pour les grandes séries de petite capacité, permettant des rendements plus élevés encore.

Les *ampoules*, petites fioles de 0,5 à 20 cm<sup>3</sup><sup>1</sup>, doubles ou le plus souvent terminées par deux pointes sciables, ont acquis une notoriété qui ne s'est pas démentie depuis la découverte, en 1881, et toujours par Limousin, du soluté injectable. Entre temps, la pharmacie avait encore recours à leurs services pour les solutions buvables. Quelle que soit la vogue des formes, les ampoules, devenaient à leur tour un des moyens essentiels du transport des liquides et la période contemporaine devait consacrer leur règne. Des avantages, il n'en manque pas : stérilisation et conservation à l'abri de l'air, dosage très précis, suppression du problème du bouchage et posologie à l'unité. Une conditionneuse automatique (2.500 à 3.000 ampoules à l'heure) a résolu le problème de la main-d'œuvre, sérieux car il faut laver, remplir sous vide, fermer, sceller, stériliser et contrôler. Une dernière vérification, optique, permet de déceler toutes les altérations, qui seront purement et simplement éliminées, même avec du verre neutre qui évite le déchargement de la solution sous la forme de paillettes. Pour réduire un des inconvénients les plus redoutés, la fragilité au choc, on cherche depuis une dizaine d'années à substituer le polyéthylène au verre ; mais le premier, d'un prix de revient plus élevé, n'a pas encore détrôné le second.

Avec les *plaquettes*, nous entrons de plain-pied dans l'ère des matières plastiques. Elles consistent en deux épaisseurs, pellicules à alvéoles moulées, ce qui suppose une soudure hermétique et, accessoirement, une perforation pour les détacher. Légères, mais n'est-ce pas là une des qualités requises de tous les contenants modernes, aseptiques, instantanément disponibles sous n'importe quel climat car elles assurent une protection efficace contre les agents atmosphériques, elles conviennent aussi bien aux comprimés et aux dragées qu'aux suppositoires. Pour les apprêter, une presse suffit. D'où leur succès auprès des fabricants de spécialités solides ou pâteuses.

<sup>1</sup> Des ampoules-flacons, allant jusqu'à 1 000 cm<sup>3</sup>, facilitent les injections massives, celles du P.A.S. par exemple.

Les tubes, tantôt rigides et à usage de comprimés, tantôt souples pour recevoir des pommades ou des onguents, voilà encore une forme moderne de conditionnement. Ils ne datent pas d'aujourd'hui puisqu'ils véhiculent depuis plus de 50 ans l'aspirine, par exemple, soit plusieurs milliers de tonnes réparties entre quelques centaines de millions de cylindres ! Cependant le verre a progressivement cédé la place à l'aluminium d'abord, aux plastiques ensuite, qui selon les produits et les époques se disputent sa faveur.

Il faudrait à cette liste ajouter les sachets, en papier ou en cellophane, les boîtes rondes, plates, rectangulaires, cylindriques, simples ou saupoudreuses, en carton, en métal, en plastique ou mixtes, et bien qu'ils soient d'un autre âge les pots, ornement des vitrines et nous rappelant, précieusement décorés, ici l'onguent gris, là le gingembre ou la gomme arabique des apothicaires.

Le bouchage, opération complémentaire, est désormais directement résolu dans le cas des cachets, des ampoules et des plaquettes. Il n'en tient pas toujours moins une place importante dans l'industrie pharmaceutique qui lui réclame une garantie d'étanchéité, de résistance à la pression, et rappelons-le, une neutralité à l'égard du contenu. Fréquemment une précaution supplémentaire est prise : le sur- ou le sous-bouchage à l'aide de capsules ; ainsi opère-t-on, et comme de coutume, mécaniquement, pour les antibiotiques en vrac ou spécifiés. Le bouchon peut être, selon les besoins, soit en liège, matériau qui lui confère l'élasticité mais nécessite à l'ouverture l'emploi d'un instrument soit métallique, déchirable, ou à vis, soit encore en plastique. Un dispositif supplémentaire, en caoutchouc, permettra éventuellement le goutte à goutte.

A chaque catégorie de bouchon doit correspondre une machine appropriée dont le rendement sera synchronisé avec celui des autres conditionnements. Ainsi, une visseuse semi-automatique et une capsuleuse sous vide, servies par une seule ouvrière, pourront, en une heure, terminer de 1.400 à 1.600 flacons.

### Autres contingences

L'accumulation d'objets de conditionnement, telle qu'elle ressort de l'énumération précédente suffirait à elle seule pour fixer notre opinion, confirmant cette règle que plus la matière est divisée et valorisée, plus la surcharge en *impedimenta* est grande et, il faut bien l'admettre, plus elle s'alourdit avec le progrès. Où s'arrêtera-t-on ? Quel sera le poids du conditionnement dans le prix de revient ? Nous savons fort bien que pour les spécialités coûteuses, il est déjà élevé ; mais surtout que, pour des produits chimiques pourtant très évolués, amortis, de fort tonnage, le récipient a une valeur supérieure à celle du médicament proprement dit : Une chose ne va pas sans l'autre : jusqu'à quelle limite peut-on et doit-on abaisser le prix d'une spécialité ou seulement le maintenir au même niveau, alors que, la statistique le prouve, la plupart des articles de conditionnement augmentent ? Sur ce point particulier, il importe de replacer la pharmacie dans le cadre de la conjoncture propre à ses fournisseurs. Un espoir toutefois : l'augmentation de la cadence des fabrications, le rendement. Les quelques chiffres cités peuvent faire renaître l'optimisme. Il ne faut pas cependant nous en tenir là, car tout laboratoire doit encore subvenir à deux tâches importantes, qui viennent s'ajouter à celles du remplissage et du bouchage.

Reconnaissance facile du produit, par des coloris ou une marque pour les solides, moins aisée pour tant de liquides incolores, mode d'emploi, posologie, nom et adresse du fabricant, prospectus indiquant à grands traits les tenants et les avenants de la composition, ses caractères chimiques, ses objectifs, apposition d'un visa, vignettes de contrôle et de remboursement, celle-ci détachable : autant de problèmes que l'étiquetage pose aussi bien au pharmacien, qu'à l'imprimeur et au constructeur de machines, car il faut, en la circonstance, réduire au maximum l'intervention d'une main-d'œuvre forcément lente. Il existe bien certains palliatifs, l'inscription directe sur plastique, sur métal et même sur verre. Mais, la plupart du temps, l'étiquetage intervient deux fois, la seconde correspondant à l'emballage dans des boîtes, des coffrets ou des cartons, déjà volumineux, mais dont le lot vient se superposer à celui des réceptacles. La consommation quotidienne est à tel point élevée que, dans un laboratoire important, on demeure stupéfait devant les surfaces couvertes, jusqu'à 2.000 m<sup>2</sup>, par les magasins où sont stockés, pliés, cartons ou papiers, où sont entassés tubes et feuilles de plastiques.

## Rationalisation et dimensions

« Dans la filière, tout doit s'enchaîner de manière cohérente<sup>1</sup>. »

La notion de rationalisation est d'actualité, non point tellement parce qu'elle correspond à une fièvre moderne « d'engineering », mais plutôt, aux yeux du géographe, parce qu'elle décide ou non du déplacement d'un certain nombre de laboratoires en expansion, arrivés à la limite d'utilisation des locaux disponibles. Cette remarque concernant tout particulièrement Paris où trois laboratoires sur quatre, grands comme petits, se trouvent à l'étroit n'est d'ailleurs pas valable pour la seule capitale, en dépit des précautions prises par les chefs d'entreprises pour éviter de s'envoyer au cœur des villes frappées d'urbanisme. Très récemment, en quelques pages de la revue *Travail et Méthodes*<sup>2</sup>, Baillot a exposé comment les laboratoires Oberlin, devant les nécessités de l'heure, ont reconsidéré la chaîne de conditionnement d'une spécialité. Il s'agissait en l'occurrence d'un flacon de 50 cc, bouchage liège et capsule, avec une étiquette principale, une formule, une vignette, qu'il fallait ensuite stocker dans des emballages en carton de 25 unités. Voici résumé, la situation

avant rationalisation :

- un groupe de remplissage,
- un transporteur à diabolos,
- une table tournante,
- un tapis transbordeur,
- deux transrouleurs.

Emploi : 13 personnes.

Production : 6.500 flacons.

après rationalisation :

- nouvelle implantation, simplification des méthodes de travail, impression de la formule sur l'étiquette,
- suppression d'un transrouleur
- introduction d'un chariot.

Emploi : 5 personnes

Production : 7.500 flacons.

Le bilan est, de lui-même, suffisamment éloquent : surfaces réduites de 30 %, production augmentée de 16 %, main-d'œuvre réduite de plus de moitié, salaires en hausse de 25 %.

Cet exemple n'est pas isolé ; bien au contraire, et chaque entreprise améliore son propre cycle non seulement par des retouches successives, mais encore par une refonte complète lorsqu'il est amené soit à modifier le conditionnement, soit surtout à introduire un produit nouveau. Si chaque cellule possède sa chaîne, celle-ci peut toutefois prendre des proportions variables. Réduite au plus simple à un mélangeur et à une ensacheuse dans une pièce annexée à l'officine, elle comporte ailleurs, dans un laboratoire moyen fabriquant quatre spécialités (comprimés, granulés, pommades et ampoules), quatre unités de quelques machines couplées et réparties chacune sur une surface allant de 10 à 30 m<sup>2</sup>. D'autres installations, avec bloc stérile et appareils de contrôle électronique, existent dans les grandes usines intégrées. Certaines d'entre elles comprennent, pour la phase de préparation, des alignements de six, huit voire douze broyeurs, mélangeurs, compresseurs et dragéificateurs à haut rendement ; pour le conditionnement, une chaîne travaillant en continu, capable d'effectuer jusqu'à quarante opérations différentes sous la surveillance d'un pharmacien et d'une dizaine d'aides, pour la plupart des femmes, habillées, le cas échéant, de survêtements protecteurs.

De semblables entités ne peuvent être réalisées qu'en très petit nombre, montées dans des bâtiments sinon édifiés pour elles seules, du moins aménagés pour la circonstance. Elles entrent en jeu en même temps que les produits-clé de la pharmacie industrielle contemporaine, tels les antibiotiques ou les vitamines. Les plus spectaculaires sont visibles dans la banlieue de Paris et à Lyon.

La mécanisation de plus en plus poussée suppose aussi la présence d'ateliers d'entretien et de dépannage faisant aussi appel au spécialiste, véritable chirurgie de laquelle dépend le bon fonctionnement de tous les organes. Dans un laboratoire de moins de 500 ouvriers, ne construisant pas ses appareils et disposant, pour la matière première, de deux blocs d'organo-synthèse, pour la spécification, de deux chaînes de moyenne importance, il faut, en permanence, un minimum de cinquante dépanneurs, graisseurs, mécaniciens, distraire le dixième du personnel.

<sup>1</sup> (160).

<sup>2</sup> (156).

## ORIGINES DU MATÉRIEL DE FABRICATION

Plus encore que l'industrie pharmaceutique elle-même, son outillage ne peut être perfectionné que dans quelques pays privilégiés et à la pointe de la haute précision. Nous avons nommé les Etats-Unis, la Grande-Bretagne, la Suisse, l'Allemagne, l'U.R.S.S., la Tchécoslovaquie et la France. La participation de chaque nation est d'ailleurs très variable, fonction de la qualité d'un ou de deux modèles faisant prime sur le marché durant quelques années. Toute avance est précieuse : elle s'appelle robustesse, capacité, consommation en énergie, encombrement, maniabilité et surtout rendement. Si bien que l'entreprise combine au mieux, ainsi que nous l'avons nous-même constaté, ici un extracteur étranger avec un tanker français, là une machine à comprimer en provenance de la Grande-Bretagne avec une machine à conditionner les tubes trouvée sur place, à Paris.

La France possède, en effet, depuis 1910, date à laquelle fut pour la première fois introduit un compresseur-doseur à excentrique, de type alternatif, l'industrie capable de l'équiper sinon entièrement, du moins, pour l'époque présente, jusqu'à concurrence des trois quarts de ses besoins. Il est compréhensible qu'elle soit groupée à Paris, ou plutôt à la périphérie de la capitale, dans l'orbite de sa clientèle. Elle y dispose au surplus de sources d'approvisionnement exceptionnelles : la métallurgie fine et l'électrometallurgie locales.

Tantôt, comme à Vitry, Nanterre, Suresnes, Gennevilliers et à Paris même, les principaux constructeurs se chargent de l'ensemble de l'appareillage pour broyer, mélanger, granuler ou comprimer d'une part, remplir, compter, emballer d'autre part. L'ingénieur se joint à l'artisan. Les autres ateliers se bornent à l'une ou à l'autre des spécialités. Ils peuvent enfin ne représenter qu'un des aspects, pharmaceutique, d'un conditionnement élargi et s'adressant à diverses catégories d'industries : l'alimentation, la diététique, les boissons et combien d'autres encore.

Suivre l'évolution de la fabrication revient, en la matière à une étude de cas. Bouvet en présente un, typique ; car il s'applique *au comprimé*, une des formes les plus répandues et, dans l'immédiat, d'un avenir assuré.

— *les données* : deux types de machines se trouvent en présence : *alternatif*, à poinçons et matrices en acier et en bronze, agissant sous une pression de 1.500 à 2.000 kg par cm<sup>2</sup>. Ils peuvent frapper de 20 à 60 coups-minute, ce qui, pour 6 poinçons et 40 alternances, donne un rendement horaire inférieur à 15.000 ; pour 9 poinçons et 56 alternances, à 30.000 comprimés. *Rotatif*, les poinçons étant face à face et disposés sur une couronne ; avec 40 jeux et 1.000 coups-minute, le rendement est déjà beaucoup plus élevé, de l'ordre de 40.000. Mais il y a mieux.

— *les perspectives* : A Detroit, les Etats-Unis préfèrent une rotative à 41 jeux de poinçons et tournant à raison de 64 tours-minute. Elle est capable de débiter à l'heure 175.000 comprimés, de même modèle, mais de diamètre variable et pouvant atteindre 11 mm. Elle travaille en continu, avec seulement de courts arrêts de vérification. L'Europe cependant semble demeurer fidèle à l'ancien système et la France emploie toujours les machines à excentrique, à quatre contre une. Il faut dire que la rotative est beaucoup plus onéreuse et ne convient, pour être rapidement amortie, qu'aux très grandes quantités de produits normalisés. Placés depuis un an devant les nécessités du Marché Commun et ses incidences techniques, devant un élargissement certain de la consommation, les constructeurs comme les laboratoires sont donc tenus de reconsidérer leur équipement en compresseur-doseurs, ce qui entraînera *a fortiori* une modification complète, non seulement des autres appareils, mais encore de la chaîne tout entière, voire des locaux.

## FOURNISSEURS DES OBJETS DE CONDITIONNEMENT

### La verrerie

Bien que les matières plastiques aient pris une extension remarquable, gagnant du terrain chaque année, l'industrie du verre n'a pas pour autant renoncé, a même progressé au même titre que la pharmacie qui compte toujours parmi ses bons clients.

Le verre creux mécanique lui livre par millions les flacons de série. Le verre à la main, le reste du flaconnage, bouteilles et fioles spéciales, graduées, les ballons cornues et autres récipients de laboratoire, les ventouses et, moins directement, lunetterie, optique médicale, lentilles même, serties dans les très nombreux instruments d'observation ou d'essais. La transformation du tube, l'une des plus actives, se charge d'une part des thermomètres, des seringues, des sondes et d'une infinité d'appareils de laboratoire, d'autre part des ampoules. Dans le premier cas, la main intervient encore la plupart du temps, dans le second le semi-automatisme parvient à des cadences rapides, seules compatibles avec l'accroissement des besoins. L'obligation de distinguer les injectables des buvables par un filet de couleur, mesure judicieuse en soi, n'a d'ailleurs pas simplifié le problème.

Les statistiques du Centre Interprofessionnel<sup>1</sup> estimaient en 1950 la part de la pharmacie à 8 % environ du total de la production toutes catégories, derrière l'alimentation — 51 % — et le bâtiment — 20 % —, devant la parfumerie — 1 % —, ce qui représenterait un peu plus de 62.000 t. Dans le détail, on ne peut fournir que des approximations ; les ampoules participeraient pour 6 à 7.000 t, avec un indice 300 par rapport à la base 100 de l'année 1938. Si l'on retire en outre 1.700 t d'accessoires de laboratoire et d'articles d'hygiène, il reste pour le flaconnage plus de 50.000 t, c'est-à-dire, en poids, le gros de la production, mais pas en valeur.

Actuellement le pourcentage aurait légèrement diminué, pour se stabiliser autour de 6 % de l'ensemble de la verrerie. Cependant, la progression de cette dernière, passée de 960.000 t en 1950 à 1.160.000 t en 1957, indique qu'il ne s'agit pas d'un recul et que la pharmacie finalement maintient ses commandes au niveau de 62.000-65.000 t par an.

Nous retrouvons, chez les fabricants, le dualisme propre à l'industrie pharmaceutique elle-même, et qui se manifeste dans ses besoins.

— D'un côté, *l'usine* qui, en 1925, pouvait déjà sortir de 30.000 à 50.000 flacons par jour sur une seule machine, et qui, en 1958, ayant triplé ou quadruplé son rendement, en fournit de 150.000 à 200.000, portant l'accent sur les petites fioles à antibiotiques.

Grâce à une réduction sensible du nombre de modèles qui permettent des séries de longue durée sur une dose donnée, la verrerie a monté de vastes établissements mécanisés groupant 10, 20 et même 25 machines. Ils se situent dans la Région Parisienne, dans le Nord, aux confins de la Normandie et de la Picardie, dans la Vallée de la Bresles, en Bourgogne encore et dans la Région Lyonnaise, répartis entre l'Ain et la Haute-Loire.

— De l'autre, *l'artisan*, dont l'implantation approximative, incontrôlable dans le détail, peut se chiffrer ainsi : 50 % en banlieue et 35 % à Paris même, 15 % en province, à Lyon notamment. A l'inverse des usines dispersées, au moins en partie, il apparaît une remarquable concentration des petits ateliers autour des marchés immédiats. Dans la capitale, plusieurs d'entre eux avoisinent le Marais, le Temple, la place des Vosges, épicerie de la droguerie et des laboratoires durant la période de première croissance. Leur clientèle est d'ailleurs et avant tout parisienne (40 %), périurbaine (10 %) ; et si le reliquat, c'est-à-dire 50 %, est destiné à la province, il va d'abord aux laboratoires décentralisés des entreprises parisiennes, dans l'Eure, l'Eure-et-Loir, et l'Indre-et-Loire par exemple. Lyon, Toulouse et Bordeaux ne se partagent que des lots moindres, en raison de leur excentricité. Depuis 1925, au surplus, la situation a quelque peu changé, sous la pression efficace de la demande en ampoules, si bien que la plupart des ateliers ont vu le nombre de leurs machines passer de deux à quatre et jusqu'à six celui de leur personnel de quatre ou cinq ouvriers à quinze, vingt et plus. Mais un jour ou l'autre, leur développement est freiné par le manque de locaux et par les innvestissements.

## Les matières plastiques

Multipliant leurs applications, ces matériaux récents sont venus combler une lacune, entre le verre, moins souple, le métal, trop lourd, et le carton, peu ou pas assez résistant. Ils se sont incrustés, gagnant sur l'un et sur l'autre, sans toutefois leur enlever leurs mérites respectifs. Nous avons noté déjà quelques qualités à l'actif des plastiques : une cadence de production beaucoup plus élevée pour le contenant comme pour son contenu, le remplissage automatique, un gain de temps, de poids et de volume

<sup>1</sup> Publiées également par l'*Annuaire de l'I.N.S.E.E.* (4)-(173).

(jusqu'à 20 % sur le verre) ; au passif : leur répugnance pour les liquides. Nous savons qu'ils ont détrôné le lait pour les suppositoires et nous connaissons le succès des plaquettes<sup>1</sup>.

Actuellement en flèche : le polyéthylène, dont le tonnage total est passé de 5 000 t en 1954 à 24 300 t en 1957. Le gain de plus de 40 %, qui est intervenu entre les campagnes 1956 et 1957 doit être porté au compte des articles ménagers plus qu'à celui de la pharmacie. Appréciation toute relative d'ailleurs puisque les quantités qui lui sont destinées seraient aujourd'hui de l'ordre de 5 % (1 200 t) alors qu'elles ne dépassaient pas, il y a cinq ans, 2 % du total (500 t).

Aux acs il faudrait encore ajouter doublures, papiers, flasques et boîtes. L'acétate de cellulose est, lui aussi, très longuement requis, car il fournit des boîtes légères, déformables, transparentes et des plaques souples. Mentionnons enfin, pour les emballages plus solides, le polystyrène.

Industries légères, tantôt aux mains de très grandes entreprises, parmi lesquelles se retrouvent celles du verre ou de l'aluminium, tantôt émiettées entre un nombre élevé — plusieurs centaines — de petits ateliers spécialisés : enducteurs, calendriers, formeurs, les matières plastiques gravitent, à l'exemple des précédentes, autour de Paris et de Lyon. Toutefois, depuis quelques années se dessine une tendance à la dispersion. Qu'elles abondent dans le Jura, leur berceau avec les thermo-durcissables, ou dans le Nord, avec les thermoplastiques du bassin houiller, rien de plus normal. Mais la plupart des grandes agglomérations ont désormais leur entreprises, sinon plusieurs. Les gros bourgs et même la campagne les accueillent volontiers. L'Oise, la Marne et l'Eure, départements limitrophes du district parisien, ne connaissent aucune difficulté pour acheminer en quelques heures, par la route, les quelques tonnes de flacons ou de boîtes en polyéthylène, qui représentent leur production hebdomadaire. Dans une même situation vis-à-vis du pôle lyonnais, l'Ain et l'Isère écoulent d'abord la leur sur place.

Le papier et le carton, qui sous-entendent en outre les arts graphiques, l'impression, achèvent l'éclatement des fournisseurs entre plusieurs branches d'activités éparpillées. Aux conurbations parisienne et lyonnaise viennent s'ajouter le Sillon Rhodanien et la Bourgogne, la Basse-Seine et le Nord, puis quelques places isolées comme Toulouse, Bordeaux, Angoulême, Tours, Reims et Strasbourg. Dans ces dernières villes, l'industrie pharmaceutique a favorisé le développement des cartonnages et de l'étiquetage, mais sans le monopoliser à son seul usage. A Paris au contraire, la spécialisation intervient beaucoup plus fréquemment. Chaque laboratoire conserve certes sa propre conception du conditionnement, surtout en matière d'imprimés. Mais les industries annexes ont entrepris, avec le machinisme et en première tâche, de normaliser, de réduire par exemple le gabarit des boîtes à une vingtaine de formats standard. Elles se sont maintenues dans le centre, aux abords du Marais, ou ont installé de nouveaux ateliers dans les communes périurbaines. L'un d'eux, à Nanterre, couvre près de 4 000 m<sup>2</sup>.

L'attitude de la pharmacie évolue à l'égard des **articles métalliques** dans le même sens que pour le verre et les plastiques. Les détaillants manipulent toujours un matériel en fer, cuivre, laiton et zinc, chromé ou nickelé : moule à suppositoire, cacheteuse, compresse-doseur, bassine, spatule, outillage, manuel de l'officine. Revenons au conditionnement avec l'aluminium, en hausse, qui dispute les tubes souples ou rigides aux matières plastiques et enrobe de ses feuilles quantité de médicaments solides, de comprimés. Même lorsque l'aluminium ou le carton ont, grâce à leur prix modique, supplanté, dans la pastillerie, l'ancienne boîte en laiton, pour la conservation sous des climats moins cléments que le nôtre, celle-ci n'a rien perdu de ses qualités.

Si nous fermons le cycle avec le **bouchage**, qui fait appel, sous une forme ou une autre à chacun ou à plusieurs des matériaux précédents, y ajoutant le caoutchouc, nous revenons à notre point de départ, constatant qu'il faut réunir vraiment beaucoup de matières premières, de composants, de contenants, d'imprimés et d'emballages divers avant que le laboratoire, au terme d'une fabrication rationalisée, puisse livrer le médicament au public. Apposition de la grande usine et du modeste artisan, collaboration, concurrence, dispersion relative sur le territoire ou concentration parisienne, tel est, émaillé, bigarré, le monde de la transformation lié à la pharmacie. Reste le creuset parisien, monde également puisqu'il dispose de tout, peut tout fournir. Mais l'usager sait très bien, et le géographe de le démentira pas, qu'en matière d'approvisionnements, il ne faut pas plus de trois heures à un camion de vingt tonnes pour venir de Rouen à Gennevilliers, alors que le déplacement d'Argenteuil à Vitry-sur-Seine ou à Montrouge exige presque le même laps de temps.

<sup>1</sup> (166).

## LES FAÇONNIERS

Entre le pharmacien d'officine, au bas de l'échelle d'une part, et l'usine à activités multiples, au sommet d'autre part, un hiatus devait nécessairement se produire un jour ou l'autre, disproportion accentuée par la mécanisation de plus en plus poussée des moyens de production, qui devaient profiter beaucoup plus à la seconde qu'au premier. D'où l'idée, ayant germé durant la période d'industrialisation et qui depuis 1930 a fait son chemin, de mettre à la disposition d'un pharmacien détenant la formule agréée d'un médicament et mis dans l'impossibilité de la commercialiser, l'outillage qui lui fait défaut, c'est-à-dire de fabriquer à sa place. Le façonnier s'efforcera de mener à bien cette tâche.

Considéré de l'officine, le problème est extrêmement simple. Mis en demeure de réaliser quelques cachets, potions et suppositoires, le détaillant se trouve déjà démuni et l'on peut déplorer pour le dosage des drogues simples, le filtrage et le remplissage, l'absence d'un petit matériel de préparation et de conditionnement semi-automatique, voire électrique, ne serait-ce que pour un dépannage. Rançon du progrès technique d'autant plus marquée, que les formes les plus usitées, comprimés et ampoules, sont pratiquement irréalisables ici. Même s'il y parvenait, le pharmacien se trouverait placé devant une autre impasse, d'ordre économique : surcroît de main-d'œuvre et faible rendement, c'est-à-dire, même au regard de la Sécurité Sociale, des prix de revient prohibitifs. Faut-il alors, sinon condamner, du moins étouffer et le produit « maison » et la spécialité d'officine, couper court à toute recherche ?

Au stade industriel, deux cas peuvent se produire. Le petit laboratoire qui désire lancer une nouvelle composition ou parfois même augmenter ses fabrications antérieures, ne possède pas toujours les capitaux nécessaires pour acquérir le matériel. Il arrive même fréquemment que, dans les villes importantes, ses locaux deviennent insuffisants : tel fut le cas du Marais, à Paris, tel est aujourd'hui celui d'autres arrondissements du centre où le pharmacien ne dispose que de deux ou trois pièces. Comment s'agrandir, tout en demeurant indépendant ? La grande entreprise et un certain nombre de moyennes font travailler en permanence une ou plusieurs unités de conditionnement, plus facilement reconvertibles, qu'il s'agit d'amortir au mieux, de faire tourner. Il est possible que leurs propres spécifications, par suite du retrait de l'une d'entre elles ou saisonnièrement, n'immobilisent qu'une partie de leur matériel, de leurs services de recherche, d'essais et de contrôle.

Qu'il se livre à cette unique activité ou non, le façonnier doit présenter, de toute évidence, les garanties que requiert son métier : il est lui-même pharmacien, et chacune de ses cellules de conditionnement est placée sous la responsabilité d'un de ses collaborateurs, également pharmacien. Il a aussi sa clientèle attitrée. Que peut-on lui reprocher ? Son rôle d'intermédiaire, dominé par des questions techniques, économiques, beaucoup plus que la notion de pharmacopée proprement dite. Mais, alors, on s'écarte bien vite de deux vérités essentielles : que le façonnier, de par son diplôme même, demeure soumis aux obligations légales et morales de sa profession ; que l'état de fait actuel risque, en étouffant l'invention, la mise en service et l'expansion d'un produit de priver la communauté d'un remède, sinon vital, tout au moins efficace. Doit-on délibérément l'éliminer, sous prétexte qu'il y en a trop ? Que peut-on exiger de l'intermédiaire, sinon qu'il respecte strictement la formule et fasse de son mieux.

Les façonniers sont peu nombreux, mais possèdent une capacité de production importante, un outillage apte aux gros rendements. Le personnel, qui compte jusqu'à 75 % de femmes, oscille de 100 à 150 ouvriers pour la majorité des entreprises. Quelques-unes d'entre elles atteignent 300-350, la plus importante dépasse le demi-millier. Le pôle géographique se situe à Paris, pour deux raisons : d'abord l'importance même du nombre de petits laboratoires existant dans et autour de Paris ; ensuite la position centrale de l'agglomération, qui travaille pour une clientèle satellite dans un rayon de 200 km. Il existe également des façonniers en province ; nous les trouvons à Lyon, et dans quelques autres grandes villes. Il n'est d'ailleurs pas exclu, en vertu d'accords passés entre les firmes, de voir des laboratoires du Midi ou du Sud-Ouest conditionner pour des officines de la capitale,

## FABRICATIONS PARTICULIÈRES

Outre les médicaments proprement dits, toute pharmacie détient une quantité d'autres produits, d'autres objets, touchant, l'hygiène médicale, la santé. Certains : pansements, thermomètres, préparations opacifiantes pour radiographies sont réservés aux officines et fabriqués par des ressortissants de l'industrie pharmaceutique. Les autres : diététique, optique, orthopédie, droguerie, parfumerie, matériel chirurgical et divers accessoires donnent lieu tantôt à des activités commerciales particulières, surtout dans les agglomérations importantes, tantôt à des ventes élargies : on peut se les procurer, les uns dans un magasin spécialisé, les autres dans un libre-service ou dans une maison à succursales multiples. C'est pourquoi, dans la ligne de cette étude, nous nous limiterons à quelques variétés plus spécifiquement pharmaceutiques.

### Pansements

Le nombre de pansements que l'on applique sur les plaies, d'abord pour les protéger, ensuite pour les cicatriser, est fort élevé. Dans la pratique toutefois, une classification, conforme aux indications d'emploi, permet de distinguer les pansements protecteurs simples, gaze, coton cardé, crêpes et bandes d'une part, des enduits d'autre part. Dans la seconde catégorie, on applique, selon les méthodes traditionnelles, un produit sur un support : gaze ou ovate par exemple, dans un but déterminé : influencer sur l'évolution de la plaie grâce à des émoullients, des sédatifs, des excitants, ainsi l'iodoforme ou la teinture d'iode, ou le mercurochrome, détruire sur place les germes à partir de substances chimiques diverses, antiseptiques en solution ou en poudre. De plus en plus, des emplâtres préparés à l'avance, sparadraps et adhésifs d'usage courant, sont lancés sur le marché. A ces industries originales se rattache celle des ligatures et catguts. Si la production des deux branches n'est pas détaillée, elle est suffisante, puisqu'elle permet d'exporter, à destination surtout de la zone franc (5 400 Qm et 400 millions de francs en 1958).

La qualité pharmaceutique est conférée aux pansements par une conformité au codex, ainsi que, pour les spécialités, par le visa habituel, la matière première étant fournie, essentiellement, par l'industrie textile. Là encore, les statistiques font défaut, la seule approximation publiée concernant le groupe « singalettes et crêpes » qui, en 1958, avec plus de 3.000 t, représentait 1 % environ des activités cotonnières de la France. Les entreprises, artisanales ou moyennes, sont orientées tantôt vers les pansements simples seulement : bandes, crêpes, coton hydrophile, tantôt vers la préparation pharmaceutique. Leur implantation correspond, dans ses grandes lignes, aux principales régions textiles : Nord, Basse-Seine, Alsace, Vosges, Agglomérations Parisienne et Lyonnaise. Les trois départements du Rhône, de la Loire et de l'Isère constituent, de Roanne à Tarare et à Villefranche-sur-Saône, d'Amplepuis à Voiron et à Pont-Evêque-d'Isère, un des épicentres les plus actifs de l'industrie française des pansements, appuyé sur une tradition vieille de près d'un siècle. A ce stade cependant, le coton n'est pas obligatoirement lié à l'économie régionale et l'on trouve quelques entreprises dispersées à Dijon, Bordeaux ou Montpellier. L'une d'entre elles, installée par hasard à Sommières<sup>1</sup> durant la guerre de 1914-1918, occupe aujourd'hui plus de 250 ouvriers et produit plus de 15 t de coton hydrophile par jour. L'usine reçoit la matière brute, lave, dégraisse, blanchit et carde. Elle utilise en second lieu des filés, venus de Roubaix, pour le tissage des gazes et des bandes élastiques. Sa main-d'œuvre : féminine à 80 %. La clientèle couvre une partie du Midi méditerranéen et du Centre, s'étend jusqu'à Tours et à Reims. La société dispose enfin d'ateliers, relais en Afrique du Nord, à Alger et à Casablanca.

### Deux accessoires

Le thermomètre médical est formé d'un réservoir de verre soudé à l'extrémité d'un tube capillaire. De son uniformité, de la constance de la section en tous points dépend l'exactitude des indications. On le remplit de mercure, de telle sorte que la colonne s'arrête environ à mi-hauteur, à la température de 15°. L'extrémité est ensuite fermée au chalumeau, après expulsion de l'air par ébullition du métal. Un contrôle très minutieux s'avère indispensable pour assurer une parfaite exactitude de la graduation.

<sup>1</sup> (200).

Les quelques millions de thermomètres fabriqués en France le sont par des laboratoires versés dans cet art depuis fort longtemps. Les lieux : l'agglomération parisienne, Melun, Chartres, Lyon, Pfetterhouse.

Les seringues hypodermiques se composent d'un récipient, d'un piston et d'une aiguille creuse. Les matériaux : le verre, les polyamides incassables et stérilisables, l'acier, le nickel, le platine iridié. Analogie avec le thermomètre quant à la précision requise pour la fabrication, reconversion liée aux modifications apportées dans le choix des matières premières, telle apparaît, à Paris, à Melun ou à Chartres une des activités les plus originales que la médecine et la pharmacie aient engendrées.

## LES SOURCES D'ÉNERGIE ET LE PROBLÈME DE L'EAU

Au fractionnement de la production correspond aussi un émiettement des besoins énergétiques. C'est pourquoi nous ne pouvons guère nous livrer à des comparaisons. Peut-être à la rigueur pourrions-nous faire, assez exactement, la somme des consommations, en gaz de ville et en électricité ; mais quels enseignements en tirer, sinon qu'elles demeurent minimes à l'égard d'autres branches industrielles ou tout simplement des besoins privés. Plus encore, les Charbonnages de France et le Comité des Pétroles, dans leurs statistiques, ne relèvent que les principaux marchés concernant, en l'occurrence, pour la pharmacie, quelques entreprises seulement. Tout de même, c'est bien à ces dernières, que, par sondage, nous demanderons quelques chiffres. Mais là encore un nouvel écueil se présente, et peut-être le plus délicat à franchir. Qu'un laboratoire axé sur la pharmacie galénique et les alcaloïdes, à Ivry, use près de 1.500 t de charbon par an, qu'un autre à St-Ouen, pour les sels minéraux et les alcaloïdes enregistre 90.000 kWh-an, qu'un troisième, spécialisé dans la pastillerie en plein centre de Paris, absorbe 700 t de charbon, autant d'indications intéressantes à l'actif de l'agglomération parisienne. Mais quelle part imputer à l'industrie chimique et biologique de base, certainement plus grosse consommatrice en charbon et en mazout, et à la spécification, plus exigeante, toutes proportions gardées, en gaz et en électricité. Même en nous imposant une certaine marge, les hypothèses sont difficilement vérifiables puisque, dans les grandes usines l'énergie peut aussi bien servir à fabriquer des médicaments que des produits destinés à d'autres usages. C'est pourquoi nous retiendrons deux tests : le premier établit le bilan, pour une année entière de plusieurs points de fabrication répartis sur le territoire ; le second évalue dans le temps et pour une même unité d'organo-synthèse, le rapport existant entre l'énergie et la productivité. Comme terme de comparaison, gardons présents à l'esprit quelques chiffres de consommation valables pour l'ensemble de la Ville de Paris, en 1957 : gaz de ville, usages industriels : 145 milliards de m<sup>3</sup> ; électricité, haute tension, toutes destinations : 274 milliards de kWh, basse tension : 294 millions de kWh.

### Consommations-type

#### Répartition de l'énergie chez Roussel Uclaf en 1957

La structure de ce groupe sera détaillée ultérieurement. Qu'il nous suffise, pour le présent, de savoir que l'usine de Romainville, fort noyau de fabrications biologiques et chimiques, doublé d'un important centre de conditionnement, dispose de toutes les formes d'énergie traditionnelles : gaz (300.000 m<sup>3</sup>), électricité (22.760.000 kWh), charbon (5.100 t) et mazout (3.900 t). Pour la houille, par exemple, les besoins correspondent à une demi-journée de ravitaillement de la Ville de Paris, pour l'électricité, à 5 % de la consommation industrielle totale. Eventuellement, à partir de ses propres générateurs, Romainville peut acquérir partiellement son autonomie énergétique, considération non négligeable étant donnée la nature particulière de sa production. A Vertolaye, dans le Puy-de-Dôme où le gaz fait défaut, mais où intervient encore, à un stade intermédiaire, l'élaboration des produits chimiques purs, le ravitaillement en charbon dépasse 5.500 t. La troisième usine située à Neuville-sur-Saône, est équipée au mazout.

## Energie électrique et productivité : Roche à Fontenay-sous-Bois

Depuis 1930, la courbe de l'électricité haute-tension suit d'assez près les fluctuations de la production. Durant les deux décades 1930-1940 et 1940-1950, quatre périodes distinctes : un ralentissement correspondant à la crise économique peu après 1930, une étape indécise de 1932 à 1940, un recul assez prononcé durant la guerre, enfin, après 1945, une très nette reprise : 100 millions de kWh en 1946, 400 millions en 1950, plus de 600 millions en 1955, cependant que l'indice des ventes passe de 100 en 1946 à 380 en 1950 et à ôlus de cinq années plus tard. La corrélation entre l'énergie électrique et la progression de l'entreprise apparaît d'autant plus remarquable qu'une semblable démonstration pourrait se faire en prenant aussi bien l'eau comme point de repère. Cette dernière toutefois n'abonde pas, et devient un sujet d'inquiétude pour maintes entreprises.

### Le problème de l'eau

Pure, distillée ou simplement industrielle, l'eau tient une place importante dans le cycle des fabrications de médicaments, intrinsèquement d'une part, sous forme de vapeur pour la stérilisation et bien d'autres usages d'autre part. Plusieurs ingénieurs estiment que l'on n'a pas tenu assez compte de ce facteur autrefois, lorsqu'il s'est agi de décider de l'implantation des usines et nous croyons volontiers qu'ils ont mis là l'accent sur une question fondamentale de localisation géographique. Certes la consommation demeure très inégale, une fois de plus, entre le fabricant de produits de base, plus exigeant, et le laboratoire proprement dit. Que souhaite-t-on : assurer un approvisionnement régulier, abondant et, évidemment, peu onéreux. Cette servitude ne va pas sans difficultés en période normale ; elle devient même aiguë dans une phase de croissance, tout particulièrement dans les grandes agglomérations et, au premier chef, à Paris.

Reprenons, à Fontenay-sous-Bois, le cas de la chimie de synthèse. Quelques destinations d'abord : 75 à 80 % de l'eau sert au refroidissement des échangeurs de chaleur, car le mélange des réactifs se fait avec apport initial de calories, suivi d'un refroidissement de la masse ; Il en résulte, pour les usines pharmaceutiques, une physionomie particulière, marquée par des échangeurs dont l'eau est heureusement récupérable. 10 % de l'eau est transformé en vapeur, le reste est perdu, absorbé par les fabrications. L'eau n'intervient pas seulement dans l'établissement des prix de revient (1 à 2 %) — notons que son tarif est à l'indice 350 en France contre 100 en Allemagne — mais aussi par son débit : en 1952, à Fontenay-sous-Bois, la consommation de Roche équivalait à celle d'une ville de 15.000 habitants ; aujourd'hui, elle correspond à celle d'une agglomération de 50.000 âmes.

Plaçons-nous vers 1950. La production allant croissant, trois difficultés étaient alors à surmonter : parer au manque de pression qui provoquerait non seulement un arrêt partiel des fabrications, donc une baisse de rendement, mais encore des avaries à l'appareillage, éviter les variations saisonnières dues à l'élévation de la température, réviser un réseau de canalisations non prévu pour de semblables débits. Ajouter à cela qu'il n'y a pas de tarif dégressif pour l'eau potable filtrée. Un remède : les puits. En fait, le succès n'est que partiel par suite de l'importante charge en calcaire et de l'insuffisance des quantités recueillies : 30 m<sup>3</sup> d'eau par heure à 50 m., 45 m<sup>3</sup> seulement à 100 m. Un palliatif : la récupération, améliorée par le remplacement d'un matériel ancien et une répartition plus rationnelle. Cette opération réalisée, le bilan s'est révélé favorable : satisfaction pour la consommation et suppression des perturbations chroniques inhérentes à une pression trop faible.

Ce qui vient d'être dit de Fontenay-sous-Bois, combien d'autres laboratoires l'ont éprouvé depuis quinze ans dans la banlieue parisienne. Tous d'ailleurs, même les officines, réclament beaucoup d'eau. L'ensemble Roussel-Uclaf : 4 millions de m<sup>3</sup>-an ; Romainville seule 700.000 m<sup>3</sup>, dont 3 % passe en vapeur, c'est-à-dire un cubage sensiblement équivalent à celui que la Ville de Paris absorbe en une journée. Pour dessécher les plantes, distiller, stériliser, préparer les extraits, Dausse, à Ivry, a besoin quotidiennement de 1.800 m<sup>3</sup> d'eau et de 20 t de vapeur. Roques, à St-Ouen, de 37.000 m<sup>3</sup>-an ; Valda, pour la pastillerie, de 8.600 m<sup>3</sup>, soit une tranche correspondant à celle d'un canal de 4 m de large. 2 m de profondeur et 1 km de long ! Au total, l'ensemble de l'industrie pharmaceutique parisienne s'attribuerait de 10 à 12 % de la consommation du département de la Seine, et l'on sait avec quelle acuité se pose ici, dans un avenir immédiat, la question de l'adduction des eaux.

## LE PERSONNEL

La situation de l'emploi figure parmi les facteurs les plus représentatifs, permettant d'apprécier à un moment donné, puis de suivre la marche d'une entreprise et, plus généralement celle d'une activité ou d'un secteur tout entier de l'économie. Cela est également vrai pour la pharmacie dans son ensemble ; mais nous devons, plus exactement, faire entrer en ligne de compte quatre correctifs essentiels, sans l'intervention desquels toute appréciation risquerait d'être faussée :

— la part de la chimie des produits de base, beaucoup moins étoffée que la spécification et tantôt incluse dans les statistiques pharmaceutiques, tantôt récapitulée ailleurs ;

— la mécanisation de plus en plus poussée des chaînes de conditionnement, qui permet de multiplier la production avec une surcharge relativement minime en postes de travail par rapport au rendement ;

— le gonflement des services administratifs dans des proportions inquiétantes, fait qui découle naturellement d'une organisation économique qui va en se perfectionnant, mais aussi en se compliquant, notamment lors de la phase de concentration des laboratoires ;

— le contrôle, lequel ne peut toujours être confié aux appareils ; la recherche et le caractère scientifique même des fabrications, qui supposent, formation et qualification professionnelles. Diplôme, valeur personnelle, spécialisation et expérience, autant de critères qui s'expriment par la présence d'un fort pourcentage en techniciens.

C'est pourquoi les cinquante mille employés de l'industrie pharmaceutique et des autres branches qui lui sont directement associées, s'ils ne représentent en chiffres bruts, que 2,5 % du total de la population active de la France, comptent effectivement pour beaucoup plus, dès qu'on les évalue sous l'angle de la qualité.

### Les effectifs

*Croissance.* — Les fabricants occupent aujourd'hui, dans leur ensemble dix fois plus de monde qu'au début du siècle, telle est la constatation qui ressort des recensements successifs et, pour les toutes dernières années, des salaires d'une part, d'estimations par tranches d'emploi d'autre part. Avant la guerre de 1914-1918, la spécialité gagne rapidement du terrain, mais le conditionnement reste encore manuel ou semi-automatique, c'est donc surtout à son profit que s'effectue une embauche qui cependant ne franchira pas le cap des 10.000. De 1920 à 1940, le nombre des entreprises augmente rapidement, mais l'industrialisation commence à faire son œuvre, si bien que les effectifs montent assez lentement, de 12.250 à 18.200. Un troisième niveau est atteint après la Libération. Il se concrétise par un bond de 20.000 à plus de 35.000 et s'explique aussi bien par l'expansion de la pharmacie, que par le jeu simultané des quatre facteurs précités, notamment par l'alourdissement des services.

*Ventilation.* — L'emploi moyen par laboratoire montre, avec une assez rare permanence, que le petit atelier n'a cessé de dominer la profession durant les cinquante dernières années, ce qui suffirait déjà à situer un climat. En effet, aussi bien en 1901 qu'en 1936 ou en 1958, 92 entreprises sur 100 ne comportaient pas plus de 100 ouvriers. A l'inverse si nous regardons le haut du tableau, l'usine apparaît comme la manifestation d'une pharmacie contemporaine dont la main-d'œuvre atteint les proportions de l'industrie chimique lourde ou de la parachimie : le plafond de 500 et même de 1.000 est largement dépassé ; des maxima : Saint-Fons, 2.500 ; Romainville, 3.300 et Vitry-sur-Seine, 4.500. Déjà, dans l'élaboration de certains produits de base, en biochimie par exemple, la règle de  $3 \times 8$  a été appliquée, la continuité du travail étant rendu indispensable de par la nature même des fabrications ; ailleurs elle est envisagée, cependant que la spécification applique encore la journée de 8 heures. Une telle intensification ne prend d'ailleurs, à quelques exceptions près, toute son expression que dans les régions Parisienne et Lyonnaise où sont concentrées et l'infrastructure et la grande majorité des laboratoires importants.

— Très variable d'un laboratoire à l'autre, selon son orientation, la répartition de l'emploi par catégories socio-professionnelles a sensiblement changé, depuis 1900, les mutations traduisant celles des entreprises en voie d'industrialisation. Prenons d'abord un exemple actuel, les effectifs de Roussel-Uclaf en 1957, dont les établissements suivent le médicament de bout en bout, de la matière première à la spécialité. L'éventail est le suivant : ingénieurs et cadres 7,5 %, maîtrise, techniciens, laborantins, employés, 34 %, ouvriers 58,5 % ; si nous détaillons plus avant, la proportion de ces derniers se manifeste beaucoup plus forte dans les usines de Neuville-sur-Saône (70 %) et de Vertolaye (70 %) qui ne poussent pas les

fabrications jusqu'au dernier stade qu'à Romainville même où la spécification absorbe près de 68 % du personnel ; la recherche et le contrôle, 80 % des pharmaciens et ingénieurs.

Autre symptôme, évolutif à : Fontenay-sous-Bois, de 1948 à 1952, pour une seule cellule de fabrication, le personnel affecté à un produit chimique de fort tonnage est passé de 44 à 66, soit une tation de moitié seulement, alors que le conditionnement correspondant se voyait contraint de doubler ses effectifs, et que les services recrutaient eux-mêmes dans la branche secrétariat.

— *La main-d'œuvre féminine* prédomine depuis 1925. Au début du siècle, les recensements mentionnent 35 puis 40 femmes pour 100 hommes ; trente ans plus tard, les proportions sont presque inversées : 62 pour les premières en 1931, 63 en 1936, 65 environ, en moyenne, pour la période de 1948-1958. En exceptant les unités lourdes des produits de base et les ateliers d'entretien, l'élément féminin est partout en très forte majorité et aux bas échelons depuis la conditionneuse jusqu'à la laborantine. Souplesse, habileté manuelle et rapidité, autant d'atouts, notamment pour la surveillance des chaînes de fabrication en grande série. Autre critère : la jeunesse, le dynamisme, comme l'industrie elle-même.

— *L'encadrement*. — La législation, soucieuse de conserver à la profession son caractère, d'en exiger des garanties et d'assurer le contrôle des médicaments au cours de leur élaboration, impose aux laboratoires un pharmacien par tranche d'emploi : la première intervient pour 25 ouvriers au minimum et 35 au maximum, ensuite elle devient uniforme et demeure fixée à 40. Ainsi, un établissement occupant 100 personnes doit avoir, outre le chef d'entreprise, trois collaborateurs diplômés. Leur nombre : 3.580 en 1953, plus de 4.000 aujourd'hui. Leur formation : l'Université d'abord, puis les Instituts de Pharmacie Industrielle de Paris et de Montpellier qui établissent le pont entre l'enseignement supérieur et la pratique industrielle. Il faut désormais transposer de l'école à l'atelier-pilote, et à l'usine, surtout lorsqu'il s'agit de spécialités destinées à être écoulées sur une vaste échelle. Cours, travaux pratiques s'adressent d'ailleurs aussi bien aux étudiants qu'aux pharmaciens et aux cadres de maîtrise. Aux études techniques, par exemple celle d'une cellule de fabrication de sulfamides, s'ajoutent celles de cas intéressant le perfectionnement dans l'administration des affaires.

## Perspectives

Récapitulons : 18.000 personnes vivant de l'industrie pharmaceutique en 1936, dont 5.600 employés et 11.200 ouvriers, 32.400 en 1954, avec, dans les mêmes proportions 4.800 cadres, 7.300 employés et 19.700 ouvriers, 37.200 en 1957. Un fort noyau de spécialistes et de techniciens, un solide encadrement, des débouchés. La masse des salaires distribués, telle quelle ressort des statistiques financières <sup>1</sup> est passée de 15.312 millions de francs en 1954 à 23.161 millions de francs en 1957, la base étant le régime des impositions. Les conditions du travail : des conventions collectives conclues en 1936, 1937 et 1938 et qui ont reçu depuis lors des aménagements. Il s'y est ajouté très fréquemment un intéressement à la productivité. Les mesures portant sur une participation des travailleurs à la marche des entreprises sont encore très récentes et il apparaît prématuré de tirer des conclusions de cette nouvelle forme de cogestion. N'oublions pas toutefois que l'industrie pharmaceutique, dont le coefficient de stabilité de l'emploi est assez élevé (78 %), figure parmi les activités les plus vigoureuses et qui vont délibérément de l'avant. Le gonflement de la main-d'œuvre n'est pas, dans le détail, sans poser quelques problèmes particuliers :

- — recrutement encore aisé dans les grandes agglomérations et plus particulièrement à Paris, même en ce qui concerne les spécialistes, beaucoup moins facile à résoudre dans les villes de moindre importance, surtout en cas de décentralisation ;

- — logement qui, toujours à Paris, soulève la double question de la journée continue et de l'étalement des horaires, par suite de l'éloignement entre le laboratoire et la résidence. Certaines entreprises ont pu acquérir, en banlieue, les immeubles nécessaires ou construire des cités entières. D'autres ont organisé le ramassage par cars dans la campagne. Mais l'une ou l'autre solution, satisfaisante ou non, ne peut intervenir dans toutes les circonstances. Manifestation d'une politique sociale que la pharmacie cherche à résoudre au mieux, mais qui dépasse son cadre étroit pour se poser à la population active comme à la Nation tout entière.

<sup>1</sup> (158).

## L'EMPLOI DANS LES LABORATOIRES (I.N.S.E.E.)

| 1901  | 1906  | 1921   | 1926   | 1931   | 1936   | 1952   | 1953   | 1954   | 1955   | 1956   |
|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 3.934 | 7.050 | 12.250 | 14.850 | 18.120 | 18.177 | 30.934 | 36.250 | 36.473 | 33.288 | 35.340 |

## VENTILATION (I.N.S.E.E.)

| Tranches d'emploi   | Nombre d'entreprises |       |       |      |      |      |      |
|---------------------|----------------------|-------|-------|------|------|------|------|
|                     | 1958                 | 1956  | 1954  | 1936 | 1931 | 1926 | 1901 |
| Non déterminées     | 41                   | 72    | 91    |      |      |      |      |
| Petits laboratoires |                      |       |       |      |      |      |      |
| 1 à 10              | 849                  | 933   | 921   | 321  | 358  | 324  | 94   |
| 11 à 20             | 188                  | 194   | 195   |      |      |      | 37   |
| 21 à 50             | 229                  | 209   | 216   | 119  | 128  | 88   | 34   |
| 51 à 100            | 94                   | 83    | 83    | 62   | 53   | 42   | 11   |
| 101 à 200           | 65                   | 59    | 59    | 27   | 28   | 27   | 2    |
| 201 à 500           | 32                   | 27    | 27    | 9    | 13   | 9    | 1    |
| 501 à 1000          | 4                    | 1     | 2     |      |      |      | 11   |
| 1001 à 2000         | 1                    | 2     |       |      |      |      |      |
| plus de 2000        | 1                    |       |       |      |      |      |      |
| TOTAL               | 1.504                | 1.580 | 1.594 | 538  | 580  | 490  | 180  |

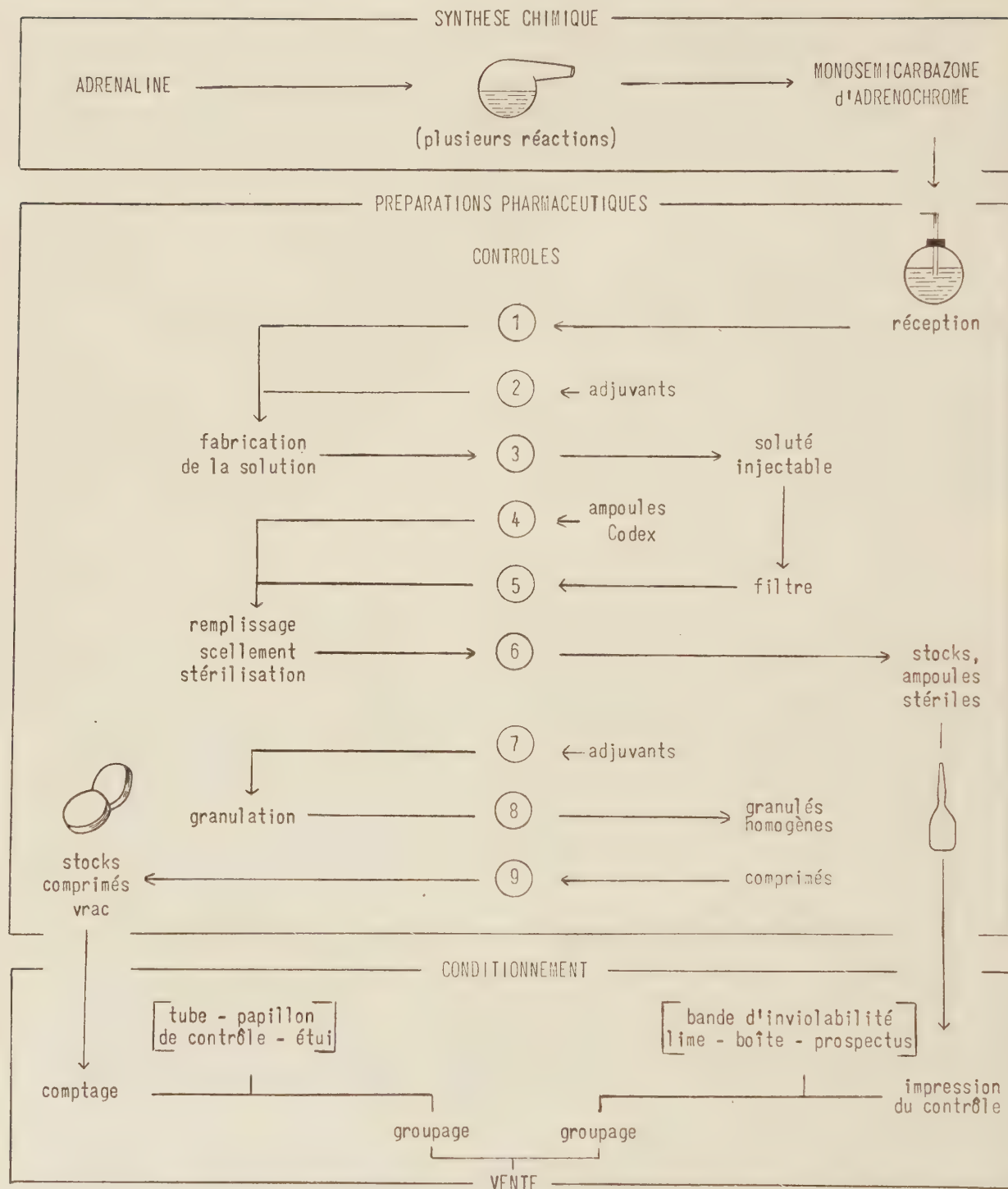
## REPARTITION REGIONALE DE L'EMPLOI (Statistique de la France)

| Départements            | 1956     | 1936   | 1926            | 1906  |
|-------------------------|----------|--------|-----------------|-------|
| Paris .....             | 13.000 * | 5.800  | 4.800           | 1.897 |
| Banlieue .....          | 16.100 * | 5.200  | 4.500           | 3.302 |
| SEINE .....             | 29.100 * | 11.000 | 9.300           | 5.199 |
| SEINE-ET-MARNE .....    | 850      | 700    | 600             |       |
| SEINE-ET-OISE .....     | 2.300    | 1.200  | 700             | 226   |
| REGION PARISIENNE ..... | 32.250   | 12.900 | 10.600          | 5.425 |
| RHONE .....             | 3.350    | 900    | 1.000           | 891   |
| PUY-de-DOME .....       | 850      |        |                 |       |
| LOIRET .....            | 750      |        |                 |       |
| ISERE .....             | 650      | 400    |                 |       |
|                         |          |        | * approximation |       |

## EFFECTIFS ROUSSEL-UCLAF FIN 1957

|                            | Ingénieurs<br>cadres | Maitrise<br>Employés | Ouvriers | TOTAL | Personnel<br>féminin % |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------|-------|------------------------|
| SIEGE SOCIAL .....         | 32                   | 143                  |          | 175   |                        |
| USINES : Romainville ..... | 283                  | 1.160                | 1.851    | 3.294 | 39                     |
| Vertolaye .....            | 22                   | 198                  | 527      | 747   | 10                     |
| Neuville-sur-Saône         | 22                   | 147                  | 364      | 533   | 12                     |
| TOTAL .....                | 359                  | 1.648                | 2.742    | 4.749 |                        |

# FABRICATION, PREPARATION ET DISTRIBUTION D'UN HEMOSTATIQUE



## CHAPITRE IX

### TYPES DE LABORATOIRES

En matière de pharmacie, toute mesure par trop rigoureuse, toute hiérarchie des valeurs basée sur la seule statistique paraît illusoire puisqu'un seul produit, indiqué dans une seule affection grave donnée et de surcroît peu fréquente, suffit amplement à classer son fabricant parmi les laboratoires les plus utiles. On peut encore subsister et même progresser, au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, avec une spécialité unique aussi bien qu'il y a cinquante ans. Mais, aujourd'hui, nom de marque, qualité, quantité et variété, autant de multiplicateurs qui sont symboles de puissance et engagent l'avenir. Une opinion couramment répandue appelle alors quelques précisions : il n'y a effectivement en France qu'une quarantaine de laboratoires, tout au plus.

C'est probablement vrai, si l'on entend par là les principaux, ceux qui pèsent le plus sur la mise au point des médicaments modernes et sur leur évolution, ceux qui aussi bénéficient au maximum des avantages économiques que procure le progrès technique. Il y a là une part de vérité et l'on peut, sans risquer de contredire les évaluations chiffrées, distinguer plusieurs catégories d'établissements, ayant chacune ses caractères singuliers : petits laboratoires d'une part, moyennes et grandes entreprises d'autre part, avec une mention particulière pour les groupes qui « disposent d'un certain nombre d'usines réparties en plusieurs régions et réalisant les plus grosses intégrations<sup>1</sup> ».

Dans de tels compartiments, d'ailleurs assez souples, il serait vain, même à usage de répertoire et sans hésitation, de vouloir cataloguer tous les laboratoires. D'ailleurs la carte y pourvoie dans une certaine mesure et à condition de se fixer impérativement une date limite. C'est pourquoi nous aurons recours à la monographie, en toute objectivité et sans transgresser les confidences qui nous ont été faites<sup>2</sup>. Elle permet, en effet, de dégager quelques types, depuis le fabricant de drogues galéniques jusqu'à l'Institut Pasteur en passant par le spécialiste à produit unique et par ces mondes que constituent par exemple Roussel-Uclaf ou Rhône-Poulenc. Un autre avantage : si l'enquête situe la production elle nous conduit historiquement aux sources de l'implantation, en dégage les causes et en suit l'évolution. Car le passé parle pour les laboratoires. L'économie veut que l'on se pose aujourd'hui la question suivante, très délicate thérapeutiquement parlant : que seront-ils demain, dans dix ans ? Mais qui aurait misé,

<sup>1</sup> (5).

<sup>2</sup> Beaucoup d'autres laboratoires se reconnaîtront dans ces pages, placés à titre d'exemple dans tel cadre qui les concerne plus particulièrement.

au début de ce siècle, sur tel ou tel d'entre eux, alors inconnu ou déjà en flèche, qui a disparu ou se retrouve aujourd'hui en tête de l'industrie pharmaceutique ? Ainsi vont les événements, même et surtout quand ils touchent la santé de l'homme.

## LES PETITS LABORATOIRES

### Genèse

A l'origine de tout laboratoire, il y a un cerveau, le pharmacien ; une idée, le remède ; une formule, l'autorisation. Dans la quasi-totalité des cas il y eut aussi, du moins jusqu'à la période d'industrialisation à grande échelle, une officine en gros plan. Si quelques entreprises récentes, implantées de toutes pièces, n'ont pas connu ce stade, le contact direct avec le public, il s'agit là d'un phénomène contemporain et il n'en demeure pas moins du fond de tableau primitif, qu'un établissement sur trois est encore aujourd'hui sous la direction d'un détaillant-fabricant.

*Premières mutations.* — Le passage de l'un à l'autre s'est effectué insensiblement, car l'on eut à l'égard des premières spécialités la même appréhension qu'aujourd'hui devant certaines d'entre elles appartenant aux nouveautés « d'avant-garde ». Dans les petites villes où, pour les plus importantes, au sein du même quartier, le corps médical avait pris l'habitude dans certains traitements, de recourir à une ou plusieurs prescriptions identiques, fréquemment renouvelées et pouvant être conservées durant un certain laps de temps. Si bien que le pharmacien, par précaution, commença à préparer les remèdes à l'avance, puis quand cela lui fut possible, à les conditionner afin de pouvoir les délivrer immédiatement. Trois facteurs guidèrent et limitèrent cette tentative de production en série : sa dépendance d'une formule ordonnée par le praticien, donc de la stabilité de cette dernière, la fréquence du débit, enfin la fixité de la clientèle. Elle ne pouvait être l'exclusivité d'un seul détaillant. Il fallait au surplus s'en tenir à de petites quantités, concernant principalement des affections légères, touchant un public étendu, et en toutes circonstances associées à des formes simples : sirops ou pastilles contre la toux, potions contre la grippe, pilules contre les maux d'estomac, cachets contre les névralgies par exemple. Il s'y ajoutait un caractère saisonnier, à prédominance hivernale, ce qui n'incitait pas à généraliser le système.

*Métamorphisme.* — De telles pratiques ne sont pas récentes ; mais les apothicaires ne connaissaient qu'un nombre relativement peu élevé de compositions, bien qu'ils fussent habilités aux mélanges et à une rationalisation avant terme depuis Galien. La multiplication des matières premières pures au cours du XIX<sup>e</sup> siècle et au début du XX<sup>e</sup> siècle aidant, la grande majorité des pharmaciens, pour ne pas dire tous, détenait finalement, chacun pour son compte, qui la potion du Dr X., qui encore les cachets du Dr Y... On disposait par ailleurs, depuis peu, d'articles de conditionnement de série, sacs en papier, boîtes en fer ou en bois déroulé, bouteilles graduées. Il suffisait alors d'avoir ici une bonbonne de 20 litres, là quelques bocaux de poudre, prêts à toute éventualité et correspondant au débit de quelques journées, rarement d'un mois.

Vers cette époque une autre étape fut également franchie : la généralisation du « produit maison ». Ce n'était pas un nouveau venu, pas plus que ne le seront les spécialités ; il suffit à cet égard de rappeler le sel de seignette ou les brevets royaux du XVIII<sup>e</sup> siècle. Toutefois, le pharmacien propose de plus en plus au praticien des formules personnelles, résultat de ses propres recherches. Au début d'ailleurs, celles-là dérivèrent d'une prescription connue, appréciée, et cherchaient seulement à l'améliorer. Ayant acquis ensuite leur indépendance à l'égard d'un seul médecin, les spécialités se différencient à leur tour du « produit maison ». Tandis que le second, suivant la voie traditionnelle, demeure l'apanage d'une seule pharmacie, le médicament spécifié, conception révolutionnaire, lui échappe pour la vente et, soumis désormais à une réglementation propre, peut-être acquis en n'importe quel point du territoire. Faisons un retour en arrière et replaçons-nous vers 1925-1930. Il existait alors des officines, notamment en province, qui réunissaient à part sensiblement égales les quatre formes : matières pures, préparations magistrales, produit maison, leurs spécialités et celles de leurs confrères.

Géographiquement, la pharmacie française résulte de la somme de plusieurs milliers de fabrications artisanales, souvent similaires, qui interfèrent ou s'ignorent, mais qui n'ont en définitive qu'une portée réduite. Au-dessus se développe petit à petit le réseau envahissant des spécialités à caractère national. Celles-ci, ayant franchi le cap de la renommée, grâce à leur valeur, à l'amélioration de la distribution et à la publicité, feront pencher la balance en leur faveur. Synonymes d'industrie, elles ont en main tous les atouts.

Se limiter à une spécialité, conserver un produit maison qui s'efface, peu à peu, comme la pres-

cription, pousser de l'avant, le pharmacien doit faire front de plusieurs côtés à la fois. Quelle option prendre. Il cède son officine pour se consacrer à ses produits, c'est acquis. Mais il n'est encore à la tête que d'un modeste laboratoire. Quitter le bourg ou la ville éloignée pour Paris où la porte peut s'entrouvrir. Beaucoup y sont appelés, mais bien d'autres sont venus avant eux et y viendront encore après eux, même en 1958, dont le nom sera rayé un jour du dictionnaire des spécialités.

### Situation présente

Ne dramatisons pas. Si le petit laboratoire se trouve aujourd'hui dans la même position à l'égard de la grande entreprise que son ancêtre en 1900 face à un concurrent pouvant disposer de cinquante conditionneuses remplissant chacune cinq cents boîtes de poudre par jour, la plupart des marques qui ont fait le tour du monde ont eu des débuts aussi difficiles. On pourrait prolonger le parallèle, on en tirerait un enseignement capital, dont nous avons déjà évoqué la portée : derrière la marque, il y a une personnalité, un homme. De lui, de son action a dépendu et dépendra toujours le succès ou l'échec : Choay, Dausse, Midy, Nativelle, Poulenc, Roussel, pour ne citer que des noms appartenant au passé. Qu'on ne l'oublie pas, en cette époque où l'on confie le sort de tant de destinées à la machine !

Le coefficient personnel est grandement responsable de la fantaisie apparente qui frappe au premier abord lorsqu'on examine la répartition des petits laboratoires. Parmi les quatorze mille détaillants, peu disposent du temps nécessaire et des moyens matériels pour se livrer à la recherche, et quand bien même ils les auraient, ne trouve pas qui veut ; n'a pas qui veut, par la suite, le sens de l'organisation, les aptitudes indispensables pour monter une affaire ou plus simplement le goût de l'entreprendre. Pour s'imposer, il faut naître à la fois pharmacien et industriel. Il semble que cela ait été beaucoup moins fréquent autrefois qu'aujourd'hui.

C'est pourquoi la petite entreprise apparaît aussi diluée d'une région à l'autre, actuellement tout comme hier. Rapprochons deux cartes : l'une indiquant les implantations en 1957, l'autre datant de 1900. Si certaines régions demeurent réfractaires à l'industrie pharmaceutique d'aspect artisanal, d'autres auront toujours trois ou quatre laboratoires, mais pas forcément dans les mêmes villes. A l'intérieur des agglomérations, même lorsqu'elles n'excèdent pas 5.000 habitants, la physionomie peut avoir changé du tout au tout. Pour citer un exemple que nous connaissons bien, Sainte-Ménehould figure sur la carte à une époque comme à l'autre. Avant 1914, il s'agissait d'une pastillerie, elle est partie. En 1925, les trois officines fabriquaient chacune deux ou trois produits confraternels. Par la suite, il n'y en eut plus que deux puis, à nouveau, trois, lesquelles ont cessé ou réduit de beaucoup leur production « maison ». En revanche, peu avant 1939, un laboratoire galénique, sans officine venait à son tour s'installer en Argonne. Que de facteurs non déterminants ont joué. Car il ne semble pas, même après sa désignation comme dépôt de la pharmacie militaire, que Sainte-Ménehould ait une vocation pharmaceutique particulière ! Ici, que d'impondérables ; ailleurs certains facteurs favorables ont pu et peuvent encore se manifester : à proximité d'une zone de récolte de plantes médicinales, au point d'arrivée en France d'une matière première exotique ; elles ont peut-être joué dans les Vosges comme dans les Basses-Pyrénées et très certainement dans quelques ports maritimes : Dieppe, Bordeaux ou Marseille. Mais si l'étiquette d'un médicament rappelle encore le nom d'un pays, le laboratoire peut avoir émigré depuis fort longtemps. Enfin, la plupart des stations balnéaires, comme Nice, ou thermales comme Vichy, possèdent de par le caractère même de leur clientèle saisonnière, un pouvoir attractif ayant pesé sur la décision de plusieurs pharmaciens de lancer une spécialité.

Il y a beaucoup d'analogies entre toutes ces petites entreprises, qu'elles détaillent ou non.

\* Le produit est, sauf en de rares exceptions, toujours saisi dans son dernier stade : la composition. Il y a là une clientèle toute désignée pour l'industrie de base.

\* Le conditionnement demeure souvent manuel ou semi-automatique. Si une chaîne moderne, en réduction, a pu être mise en service, ce n'est encore que cas d'espèce, pour une ou deux formes de conditionnement, avec, par exemple, un maximum de 30.000 à 40.000 cachets par jour. Invariablement, il faut s'adresser au façonnier.

Car la diversification des spécialités constitue un gros des plus écueils. Pour progresser ou simplement se maintenir à un certain niveau, un seul produit, même lancé, n'assure plus de nos jours la sécurité. Il sera tôt ou tard soit concurrencé par des formules similaires, soit surclassé. Il faut pouvoir se renouveler et simultanément entreprendre plusieurs médicaments, sous une présentation variée. Plus encore, aborder aussi bien l'organo-synthèse que la biochimie ou la galénique. Fort souvent, une semblable issue ne peut être envisagée, de par la complexité croissante des techniques.

\* Cela condamne-t-il le petit laboratoire ? non pas. Une dizaine d'entre eux, dans l'agglomération parisienne, restent attachés depuis cinquante ans au seul et même produit, de prix modique, et il ne semble pas qu'ils doivent disparaître. Ailleurs on peut se tourner vers l'homéopathie, profiter aussi d'un retour en faveur de la galénique, d'une plante comme la ballotte ou le carroube, adopter une vitamine naturelle. Mais la recherche restera embryonnaire.

Limitée en matériel, l'entreprise l'est aussi en personnel. Les statistiques le prouvent déjà à l'échelon national. Le détail est plus expressif encore. Dans 65 départements, les colonnes les plus remplies sont celles correspondant aux tranches d'emploi allant de 20 à 11 et même au-dessous de 10 à 2, et 1 même 0<sup>1</sup> ouvriers, la fréquence moyenne étant cinq.

Dernière observation et non des moindres : les capitaux desquels dépendent l'investissement et partant l'expansion, c'est-à-dire l'accès à une catégorie supérieure. Des chiffres d'affaires de dix, vingt, cinquante millions ont été avancés.

Le seul argument qui, matière à réflexion, puisse être retenu ici, ressort des Statistiques Financières<sup>2</sup> pour l'année 1956 : selon les données officielles, 80 milliards environ sont à répartir entre 892 laboratoires. Que l'on rapproche cette évaluation de celle de l'emploi, alors, en toutes probabilités, le chiffre d'affaires serait inférieur à 50 millions de francs pour un demi-millier d'établissements de moins de vingt ouvriers. En outre, le bénéfice moyen n'excéderait pas 2.200.000 francs. Or, le relevé porte sur 935 laboratoires, y compris les grands, et non sur 1.500 ; il est certain que les 550 non retenus sont surtout des petits.

## QUELQUES LABORATOIRES

### Parmi les moyens et les grands

Dans la ligne de conduite qui nous incite à fixer un ordre de grandeur et à comparer plutôt que de comptabiliser et de cloisonner, cherchons d'abord quelques critères qui permettent de reconnaître les entreprises les plus importantes de l'industrie pharmaceutique :

un *nombre plus élevé de produits*, dix, vingt et au delà, s'adressant à de plus vastes milieux et destinés à intervenir dans toutes sortes de maladies, notamment dans les affections graves ;

de *grosses quantités* : plusieurs centaines de milliers d'unités par jour, plusieurs millions par an, toutes les doses et sous toutes les formes, du sirop à l'aérosol et du pansement à l'ampoule, avec le matériel de conditionnement en conséquence ;

une *différenciation* dans le domaine de la *matière médicale* : galénique, biologique, chimique, de synthèse, toutes les nuances, mais avec une préférence marquée pour les remèdes d'avant-garde et les thérapeutiques centrales : sulfamides, vitamines, antibiotiques ;

un point commun : la *spécification*, tantôt activité unique, tantôt couplée avec le produit pur ; celui-ci fera l'objet d'une préparation poussée de plus en plus loin, comportant de deux à une vingtaine d'opérations, essentiellement chimiques ;

deux *antécédents possibles* : ou une situation solide, acquise au fil des ans et souvent sanctionnée par une expansion continue, ou une création à l'emporte-pièce, pour les filiales des groupes étrangers ou français notamment ;

le *chiffre d'affaires*, fort variable certes, mais qui s'échelonne désormais de cent à cinq cents millions et plus ; nous trouvons ici, avec les entreprises intégrées, les quarante-trois laboratoires dont la trésorerie franchit le milliard ;

des *capitaux*, la possibilité d'investir, donc de se moderniser plus facilement, de supporter les charges de la recherche ; chacun dispose, selon ses moyens propres, sinon d'un centre autonome, du moins, au minimum, d'une cellule de chercheurs se livrant aussi au contrôle des fabrications ; des coudées plus franches pour lancer un produit, le soutien de la publicité.

<sup>1</sup> Non compris, pour les officines, les préparateurs, comptabilisés ailleurs. Ce qui explique le zéro.

<sup>2</sup> (158).

# MACHINES POUR LA PRÉPARATION

BROYER  
MÉLANGER  
GRANULER  
COMPRIMER

Types fabricants  
des fournisseurs



## QUELQUES ACCESSOIRES



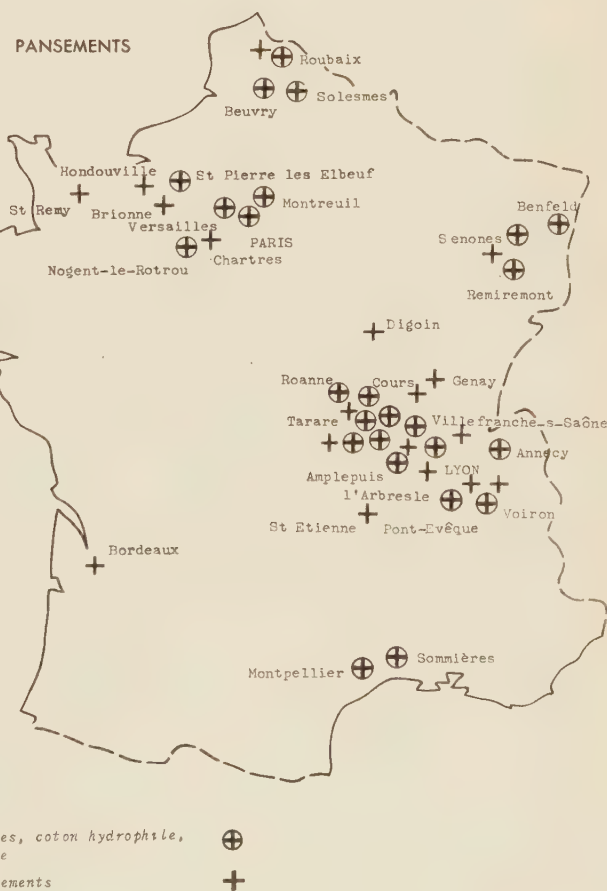
# MACHINES POUR LE CONDITIONNEMENT

REMPLEIR  
COMPTER  
EMBALLER

Fabricants



## PANSEMENTS



CONDITIONNEMENT  
EN MATIÈRES PLASTIQUES

Groupe Parisien

Groupe Lyonnais

Principaux  
Fournisseurs

BOUCHAGE

- ① Bois-Liège
- Caoutchouc
- ⊙ Plastique
- Verre

EMBALLAGES

Nord

Marne

Paris

Banlieue

Cher

Lyon

Grenoble

Bordeaux

Aluminium

Carton, papier

VERRERIE PHARMACEUTIQUE

Vallée de la Bresle

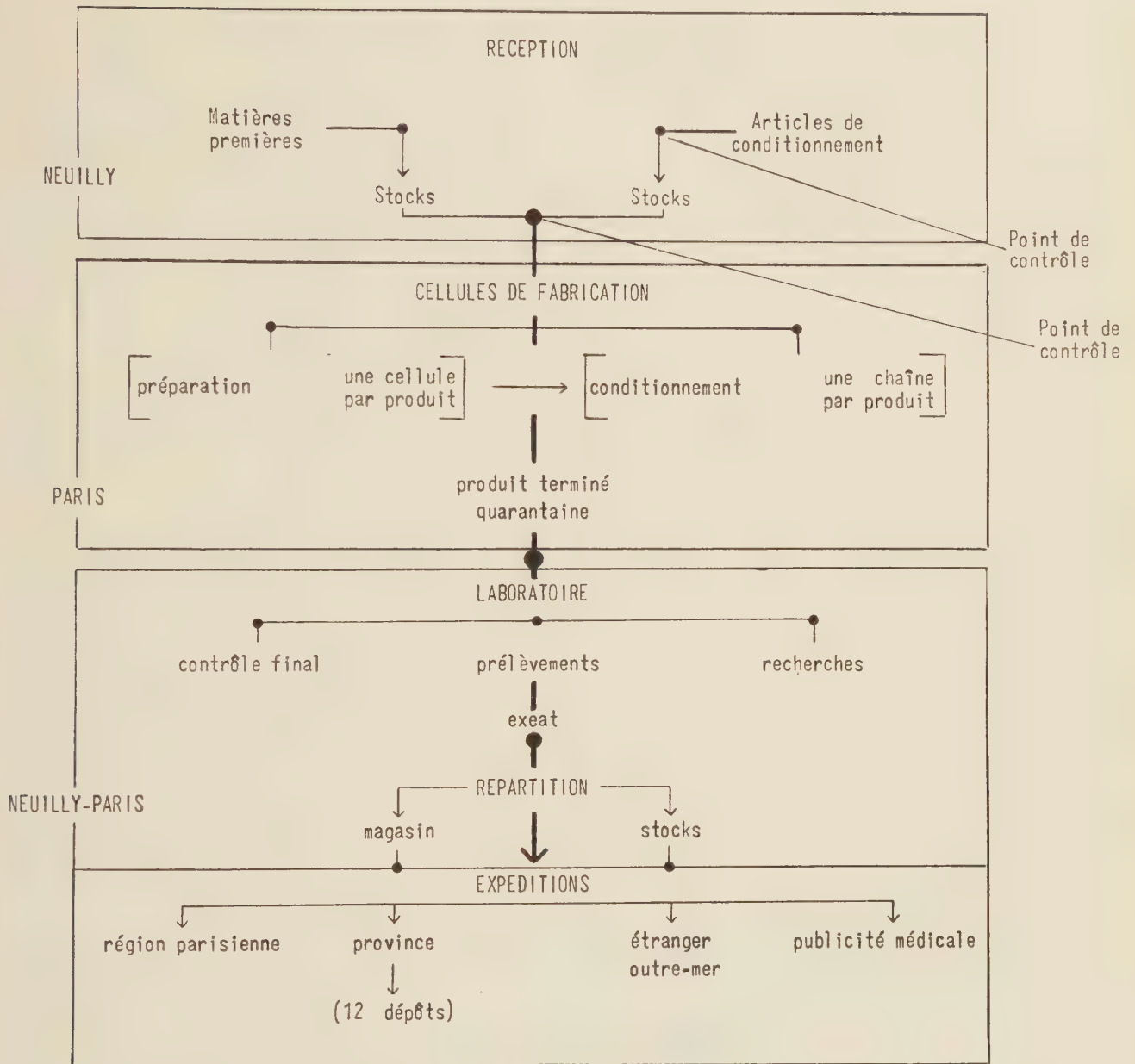
Paris

Lyon

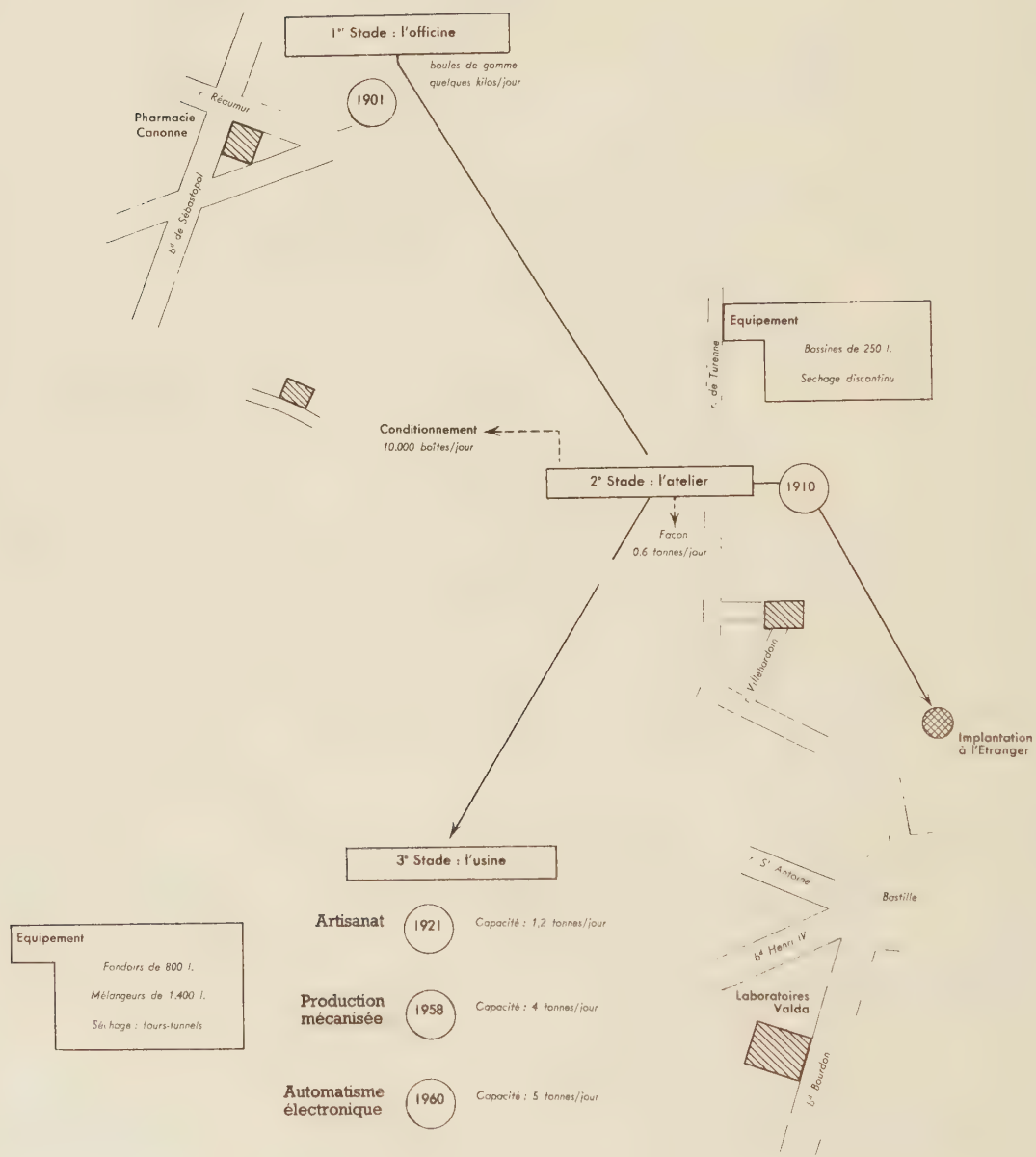
- Flaconnage
- Ampoules

# PARTAGE DES OPERATIONS ENTRE PARIS ET NEUILLY

- Laboratoires Midy -



De l'office  
à l'automatisme  
dans la pâtisserie  
VALDA



Combien sont-ils exactement ? Deux cents, trois cents, selon une estimation remontant à 1954 ; plus maintenant. C'est bien difficile à dire, même en se rapportant à l'emploi, puisque la spécification absorbe trois ou quatre fois plus de main-d'œuvre que le produit de base et que la machine réduit l'écart. Un petit lot d'une cinquantaine de « grands » mène le jeu. Les laboratoires que nous présentons, que nous avons choisis en exemple sans lancer aucune exclusive, se rattachent à l'un ou à l'autre des types les plus répandus et montrent à l'image du médicament lui-même, de quelle variété peut-être émaillée l'industrie pharmaceutique.

#### **Roques — (Produits purs. — Quelques spécialités).**

Fabrique les sels minéraux depuis plus d'une centaine d'années : l'iode et le brome depuis 90 ans, le bismuth, depuis 60 ans. Il se livre aussi sans discontinuer, orientation au moins aussi importante, à l'extraction de treize alcaloïdes, de la cocaïne à l'hyocamine, attaché à l'anoblissement des drogues naturelles. Dans les attributions de Roques, il faudrait citer encore : le camphre, les cacodylates. Le siège devait rester dans le quartier de la droguerie, à Paris même, aux confins du Marais. Mais, imitant en cela les premiers ateliers nés de la quinine, l'usine fut immédiatement portée, dès 1846, à Saint-Ouen, ainsi que le fera quelques années plus tard la Pharmacie Centrale de France à Saint-Denis. Nous étions à l'époque tributaires de l'étranger et la matière première en provenait, soit par Londres, soit par Rotterdam. Nous avons encore aujourd'hui recours partiellement aux importations. Celles-ci s'effectuent par Marseille et surtout par Le Havre, notamment pour l'Amérique latine et l'Afrique Noire française, voire même par Gennevilliers directement, pour l'Extrême-Orient, via Londres.

Feuilles, écorces ou racines, minéraux et minerais bruts sont acheminés par chargements de 30 à 40 t à la fois, d'où la recherche d'une voie d'eau et la désignation de Saint-Ouen, dans la zone industrielle nord, à l'état embryonnaire au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle. Extraction, purification, raffinage, ne nécessitent pas une main-d'œuvre abondante. Les besoins en personnel, qui n'excèdent pas une centaine d'ouvriers, sont toujours largement couverts. Métier stable certes, à condition, pour Roques, d'assurer lui-même la formation professionnelle et la qualification.

#### **Valda — (Pastillerie. — Spécialité unique).**

Plusieurs fois modifiée depuis 1901, la formule est cependant demeurée dans la ligne fixée par son créateur, Canonne. Les techniques découlant de l'excipient, les pastilles relèvent pour une part, de la confiserie ; pour une autre, de la thérapeutique. Le délai nécessaire pour les réaliser est moins connu : il s'étend, en effet, non sur quelques heures, mais sur une semaine entière. D'abord, fondre une pâte de sucre blanc cristal, d'eau et de gomme arabique, envoyée du Soudan et du Sénégal à Paris, où elle est au préalable dépoussiérée, concassée et broyée. Débarassée de ses impuretés, la pâte est alors mélangée aux principes actifs, dans des bacs d'une contenance de 1.500 kg. Les pastilles sont ensuite coulées à chaud et à l'aide d'un appareil verseur à 134 becs, dans un moule à l'amidon de maïs, appelé « Mogul ». On élimine l'eau, sèche, débarrasse de l'amidon, puis imprègne de cristaux de sucre semoule. Le contrôle final est effectué au cours de la translation sur un tapis roulant où chaque lot de 10 kg est compté par une cellule photo-électrique.

En 1958, 230 camions de 3 t ont livré la gomme et le sucre, les transports routiers chargé 50.000 colis d'un poids moyen de 20 kg. Les tonnages de produits actifs sont moins spectaculaires ; il a cependant fallu plus de 3.500 kg de menthol.

L'évolution parisienne de Valda s'exprime en premier lieu par sa migration à l'intérieur du Marais. Elle correspond à trois stades : l'officine, en 1901, avec quelques kilogs de boules de gomme par jour — l'atelier, en 1910, où la façon (0,6 t/jour) est distincte du conditionnement (10.000 boîtes/jour) — l'usine enfin, en 1921, qui permet à cette date de doubler la capacité de production. Pastival poursuivra sa progression sur place, passant de l'artisanat à l'industrie, par mécanisation (4 t/jour en 1958) puis, dans un proche avenir, par réalisation de l'automatisme intégral (5 t/jour).

C'est pourquoi l'emploi n'excède pas de 200 personnes, le perfectionnement du matériel, coûteux mais d'un rendement plus élevé, permettant de faire face à une demande accrue. Il faut dire que l'usine-mère est, depuis 1910, étayée par douze autres points de fabrication à l'étranger où viennent s'approvisionner les trente sociétés auxquelles Valda a cédé sa marque, lorsqu'elles ne coulent pas les pastilles elles-mêmes.

Les laboratoires Pastival appuyent d'ailleurs leurs ventes par tous les moyens de diffusion possibles, faisant largement appel à la publicité.

### Mérieux — (Sérothérapie humaine et vétérinaire <sup>1</sup>).

Elève de Pasteur venu s'installer à Lyon dans les dernières années du XIX<sup>e</sup> siècle, Mérieux y fonda l'Institut biologique qui porte aujourd'hui son nom et, depuis 1947, celui d'une des maladies épidémiques qu'il a victorieusement combattues : la fièvre aphteuse. Car le jeune centre, axé dès l'origine sur la médecine vétérinaire jusqu'alors quelque peu délaissée s'attaque successivement à la tuberculose bovine et aux aphtes. Les recherches commenceront à porter leurs fruits en 1907, date à partir de laquelle s'organise la production des vaccins. Il se posera d'ailleurs par la suite des problèmes assez ardues d'approvisionnement. Aujourd'hui l'Institut doit, par exemple, coordonner la collecte de grandes quantités de langues de bœuf. Il lui faut s'adresser non seulement aux abattoirs lyonnais, mais aux principaux établissements répartis sur tout le territoire, notamment à Bressuire, Bordeaux, Nantes, Marseille et Paris-la Villette, en accord avec l'Institut de Sérothérapie de Toulouse. Les langues seront immédiatement rétrocédées après râclage de l'épithélium. En médecine humaine, un réseau semblable dut également être organisé. Il s'agissait cette fois de réaliser une chaîne du froid entre soixante-dix maternités, pour conserver la gamma globuline, extraite du sang placentaire et utilisée contre la rougeole. Seules des villes comme Lyon ou Paris pouvaient se permettre, par leur situation géographique et par la rapidité des communications interurbaines, de mener à bien une telle entreprise. L'Institut élargit progressivement son champ d'action : la tuberculine, le sérum antipoliomyélitique Lépine, celui-ci en accord avec l'Institut Pasteur, enfin, lors de l'épidémie de grippe asiatique fin 1957, le sérum antigrippal, par instillation nasale.

Le siège, toujours à Lyon, se charge des expéditions, mais les prélèvements et la préparation ont lieu dans une propriété de 18 ha située dans la grande banlieue, à Marcy l'Etoile, où le laboratoire réunit, outre les pharmaciens et les vétérinaires, plus de 250 ouvriers.

### Midy — (Spécialités chimiques).

Ce qui domine chez Midy : la composition à partir de produits purs organiques ou minéraux, d'extraction ou de synthèse, c'est-à-dire la préparation et le mélange portant sur un nombre relativement élevé de matières premières différentes, pour arriver à des tonnages déjà importants : 1.400 kg de masse pour un lot de produits sous tube souple de 30.000 unités/jour. Division et addition doivent être multipliées autant de fois qu'il y a de cellules de fabrication, c'est-à-dire une quinzaine, autant que de spécialités. Même arithmétique, naturellement, en ce qui concerne les objets de conditionnement. Beaucoup de laboratoires ont les mêmes opérations à résoudre et tout serait simple si deux incidentes contradictoires ne venaient, notamment depuis une dizaine d'années, remettre en question l'implantation elle-même : l'expansion et le manque de place. Originaire du Nord, Midy, dont l'activité professionnelle correspond à la 7<sup>e</sup> génération, a quitté Douai pour Paris dès 1881 et le laboratoire se trouve aujourd'hui partagé entre l'avenue Wagram, près de l'Etoile, et les quais de la Seine à Neuilly. Il en résulte un planning industriel très rigoureux, compliqué de transports extérieurs et de manutentions répétées, avec à chaque instant l'intervention d'un contrôle particulièrement poussé. Réception des matières premières à Neuilly soit par wagons, soit par petites quantités, pour la droguerie. Regroupement, stockage, expédition vers Paris et répartition entre les cellules. Fabrication, prélèvements, essais à Neuilly par le laboratoire de contrôle, qui donne son exeat, stockage des spécialités terminées à Wagram et à Neuilly, puis commercialisation à partir du siège comme du dépôt. Ce va-et-vient ne constitue cependant pas la difficulté majeure.

Car le fait est là. Dans le vaste bâtiment de la place des Ternes tout en longueur et ayant accès sur deux rues, il n'y a plus sur sept étages, un seul mètre carré disponible. Rationalisation des chaînes de conditionnement alignées dans des pièces successives, à parois vitrées, encombrement par les transporteurs et les chariots, compression des services, cantine indispensable, rez-de-chaussée peuplé de manutentionnaires : les trois cent cinquante employés de Midy sont à l'étroit ; c'est la décentralisation à brève échéance ; de là découle le tranfert partiel en Normandie, qui permettra seul d'étendre les spécifications.

### Dausse — (Chimie végétale — 117 spécialités).

En 1834, dans le quartier des Blancs-Manteaux, à la limite du Marais, Dausse, abandonnant l'officine (et en 1834 cela dénotait une foi profonde dans les possibilités futures de l'ère industrielle qui allait bientôt s'établir) inaugure la première fabrique d'extraits pharmaceutiques. Il demeurera fidèle

<sup>1</sup> (192).

à l'un et à l'autre, le laboratoire étant resté jusqu'à présent rue Aubriot et consacrant toujours une partie de son activité à la préparation d'extraits galéniques.

Dès cette époque, 1835, le mémoire présenté par Dausse à la Société de Pharmacie comportait les indications résumées concernant 107 extraits; plus tard, en 1910, ses successeurs lancent les Intraits, notamment de Marron d'Inde, pour lequel chaque année un camion de 5 t circule au mois d'octobre pour récolter plus de 200 t de marrons, notamment dans les hôpitaux et les congrégations religieuses. En 1948 viendront s'ajouter les Atomisats, extraits secs obtenus par nébulisation. Dausse dispose encore des installations de la rue Aubriot d'où il fait parvenir les produits galéniques vers d'autres laboratoires de la région parisienne (60 %), de province (25 %) et de l'étranger (15 %). Ses deux autres établissements les réalisent :

La ferme d'Etrechy, créée en 1912, est réservée aux plantes médicinales ; elle couvre 50 ha (18 ha en 1918) ; des contrats de culture où les laboratoires Dausse agissent comme conseillers et pour lesquels fonctionne un séchoir industriel, font plus que doubler cette superficie ; la récolte dure environ 5 mois, de juin à novembre, et porte sur plusieurs centaines de tonnes de plantes fraîches conduites chaque jour dans des séchoirs ou de vastes greniers aérés, qui peuvent fournir jusqu'à environ 3 t de plantes sèches par jour. Cette ferme est en quelque sorte un pilote pour les cultures de plantes médicinales, et les essais ont porté d'abord sur les espèces indigènes, la belladone et la valériane notamment ; plus récemment, sur des sélections de pavot, et enfin sur des plantes d'autres continents dont notre pays est toujours tributaire actuellement ; des essais d'acclimatation de l'hamamélis et du grindélia sont en cours de réalisation, marquant le désir de Dausse de réaliser une production française de ce qui, jusqu'à présent, provenait de l'extérieur.

Fondée en 1882, l'usine d'Ivry assure, à partir des plantes récoltées par la ferme de Vintué, ou achetées en France même ou encore importées, la fabrication de 230 préparations galéniques des plus diverses. Cette usine emploie 150 personnes dont 6 pharmaciens, et reçoit annuellement plus de 600 t de plantes séchées, stabilisées ou non ; elle réalise également plus de 150 t de comprimés et plus d'une dizaine de tonnes de produits chimiques fins.

Parallèlement, au cours de ses 125 ans d'évolution, Dausse, suivant l'impulsion générale de l'industrie pharmaceutique, a créé dès avant 1914 un département « spécialités. » En 1959, celui-ci nécessite l'utilisation d'un équipement industriel à Morigny, dans une usine occupant 250 personnes environ. On y conditionne la plupart des formes pharmaceutiques, utilisant notamment de 3.500.000 à 4.000.000 d'ampoules diverses par mois.

#### Roche — (Biochimie — organo-synthèse — spécification).

Avec Roche, nous abordons une filiale intégrée, non plus seulement tout au long des fabrications comme Dausse, mais aussi dans le cadre du groupe suisse Hoffmann-Laroche. De Bâle, la maison-mère oriente la politique générale de l'entreprise française, notamment en regroupant les recherches sur les rives du Rhin.

Lors de son installation à Paris, en 1903, le laboratoire porta d'abord l'accent sur le produit pur pour les préparations magistrales, sur les extraits totaux par exemple, comme il était de règle à cette époque. Il se maintiendra dans cette direction, grâce à toute une série de drogues destinées à la recherche, même après la Grande Guerre. Parallèlement, les spécialités apparaissent avec le thiocol (1904) ; trente ans plus tard ce sera le tour des vitamines, cinquante ans plus tard de l'héparine et de l'isoniazide de l'amide nicotinique, ces trois derniers médicaments étant livrés aussi bien en vrac que conditionnés.

La marche de l'entreprise peut être mesurée, en quelques chiffres, au taux d'accroissement de la production, avec deux variables : l'introduction des remèdes nouveaux, l'extension des autres, plus anciens. Ces facteurs jouant différemment, il est passé de 17 %, durant la décade 1935-1945, à plus de 35 % durant les trois années de remise en route après la libération ; il s'est maintenu ensuite autour de 10 à 12 %. Autre signe : les quantités elles-mêmes, quadruplées de 1948 à 1953 pour les produits purs chimiques, multipliées par 10 dans les vingt dernières années (1935 : coefficient 1,9 ; 1938 : 2,5 ; 1946 : 4,8 ; 1950 : 9,6 ; 1953 : 14,7 ; 1955 : 18).

Roche, primitivement rue St-Claude, s'est installé rue Crillon en 1932, après une longue étape place des Vosges. Mise en service dès 1928, son usine de Fontenay-sous-Bois est encadrée dans un quartier mi-industriel, mi-résidentiel, à la limite des possibilités d'extension. Avant 1954, la totalité du terrain était cependant occupée. Intervint alors le démarrage d'une unité de fabrication de plusieurs centaines de mètres carrés, de plusieurs étages, avec parc à réactifs et à solvants, pour l'élaboration de la

vitamine ascorbique par grandes quantités. L'acquisition d'une usine voisine permit pour quelque temps de résoudre la question de l'espace vital. Les problèmes ne manquent cependant pas : d'abord le jeu simultané de seize fluides qui, en raison du danger d'incendie, nécessitent un contrôle permanent, la surveillance de plusieurs kilomètres de câbles et de tuyaux, un atelier d'entretien de 100 ouvriers sur les 600 que contient l'usine, le passage aux fabrications en continu, enfin l'approvisionnement en matières premières. L'absence d'un embranchement ferroviaire et l'étranglement des accès routiers, pèsent d'autant plus que les fournisseurs se situent aussi bien dans les Alpes pour l'acétone, qu'à la Villette pour les poumons frais, apportés quotidiennement en citerne. Mais le marché parisien est incapable d'approvisionner Fontenay à lui seul. Il doit faire appel aux glandes réduites en poudre, provenant soit d'Europe, soit aussi d'Amérique du Sud ou de Nouvelle-Zélande.

Est-il besoin de souligner l'ampleur des questions à résoudre dans l'industrie pharmaceutique telles qu'elles se posent à Roche ou à tout autre laboratoire, sous le signe d'un contrôle qui ne doit pas se relâcher un seul instant ?

## DEUX GRANDES ENTREPRISES INTÉGRÉES

### Le Groupe Roussel-Uclaf

#### *Le Berceau*

Dès 1840, Gênevoix avait fondé à Romainville une des usines, importante pour l'époque, qui permettaient de substituer aux méthodes artisanales, jusqu'alors utilisées par la pharmacie, la production industrielle. Vint ensuite, en 1911, l'Institut de Sérothérapie Hémopoïétique, centré sur un seul produit : l'Hémostyl et sur un seul animateur, Roussel, car la réussite du jeune laboratoire tient tout entière dans ce double axiome : l'homme et le chef d'entreprise, le produit et la marque. En effet, de 1911 à 1946, il sut non seulement mener à bien sa propre entreprise, mais encore et à une exception près diriger les quatre laboratoires et les cinq usines qui forment aujourd'hui le groupe Roussel-Uclaf, portant même ce dernier aux tous premiers rangs de la pharmacie française.

Ayant montré en 1906 que le sang d'un animal soigné acquérait après 10 jours des propriétés nouvelles et que le sérum injecté combattait vigoureusement l'anémie, Roussel fixe son choix sur le cheval, susceptible de fournir de 4 à 6 l. de sang sans qu'il en coûte à l'organisme. Il débute avec 15 équidés, mais les hostilités interrompent les travaux. En revanche, à partir de 1920, l'affaire connut un tel essor et l'Hémostyl un succès tel que le nombre des chevaux fut progressivement porté à mille en cinq ans. Aujourd'hui encore, après cinquante ans, les écuries de Romainville sont toujours pleines ; mais l'Institut, poussant plus loin encore, a diversifié les produits biologiques qui dérivent du sang. Il y a ajouté la fabrication des ampoules, à raison de 300.000 à 400.000 par jour, ce qui représente environ une trentaine de kilomètres de tubes ; cette masse demeure pourtant insuffisante et il faut avoir recours à l'industrie spécialisée dans cette forme de conditionnement. Simultanément, le développement des laboratoires Roussel se poursuit à un rythme remarquable.

#### *De la sérothérapie à l'organo-synthèse*

La période 1925-1930 est celle de la mise sur pied de l'industrie chimique pharmaceutique, celle aussi de l'expansion à l'étranger, des accords sur les produits, celle de la formation des groupes. Grossis de trois laboratoires : Gobey, des Proxystases et de Chimiothérapie, Roussel étend le champ de ses activités, crée Uclaf, visant maintenant par la recherche de corps nouveaux à la lutte de front contre la plupart des maladies. En 1930, il occupera déjà, au total, plus de 2.500 personnes. Au fur et à mesure des besoins, les cellules de fabrication se multiplient, bientôt organisées en « départements » : biochimie, organothérapie, hormonothérapie et synthèse. Bien que l'usine de Romainville constitue à elle seule une vaste unité de production, elle ne suffit plus, et à la veille de la guerre de 1939-1945, une implantation est décidée, à Vertolaye, dans le Puy-de-Dôme, prélude à une industrialisation décentralisée plus complète que soulignera, quinze ans après, l'établissement de Neuville-sur-Saône, dans la banlieue lyonnaise.

C'est peut-être à Romainville, demeurée la tête de l'édifice, que l'on mesure le mieux, comme à Vitry-sur-Seine, à Lyon Saint-Fons ou à Fontenay-sous-Bois, la puissance des moyens mis en œuvre par l'industrie pharmaceutique moderne, intégrée horizontalement et verticalement, sur le double plan économique et géographique. Le cadre : la banlieue encore relativement aérée, au pied du fort de

Romainville, à quelques kilomètres de la porte de Pantin et à proximité d'une route à grand trafic (R.N. 3). Quelques données : la surface : 150.000 m<sup>2</sup><sup>1</sup> ; l'eau : 3.969.500 m<sup>3</sup> ; l'énergie : 6.174 t de charbon, 3.936 t de mazout, 300.683 m<sup>3</sup> de gaz, 22.766.680 kWh/an ; les effectifs fin 1957 : 283 ingénieurs et pharmaciens, 1.160 employés, 1.851 ouvriers, en tout 3.294 personnes ; la production : 50.000.000 d'ampoules par an, soit une moyenne de près de 200.000 par jour, 15.000.000 d'ovules et de suppositoires, 150 tonnes/jour de comprimés, dragées et granulés, pesés au milligramme ; 3.000.000 de petites fioles ; une estimation d'ensemble : plus de 25.000.000 d'unités de conditionnement. Cette accumulation, témoin des divisions à l'extrême que la dose peut exiger de la pharmacie industrielle tout en l'incitant aux quantités massives, ne correspond en fait qu'aux cinquante spécialités actuelles. Il convient d'y ajouter une trentaine de produits de base essentiels et un très grand nombre de matières premières chimiques, également sous de forts tonnages que l'Uclaf destine aux laboratoires pharmaceutiques et que Romainville prépare en collaboration avec Vertolaye et Neuville-sur-Saône.

Dans la pratique, l'usine est divisée en trois secteurs, à l'intérieur desquels se retrouve toute l'histoire de la société :

*La biologie*, qui couvre plus de 50.000 m<sup>2</sup> et correspond aux installations primitives de la Société Française de Pénicilline. Ici s'effectue la fermentation des antibiotiques, leur extraction, ainsi que celle des hormones, l'élaboration de la vitamine B12, la préparation des purs et de leurs sels. Cuves multiples, de plusieurs dizaines de milliers de litres, chaîne de conditionnement continue, activité intense, organisée. Ici, également, le laboratoire de recherches, doté de moyens de contrôle électroniques et radiomoléculaires.

*L'organo-synthèse*, qui exploite dans son « département » découvertes ou mises au point portées à l'actif d'Uclaf depuis une vingtaine d'années, dans la ligne indiquée par Roussel. En première ligne : chloramphénicol, adrénaline, cortisone, camphosulfonates, gentisates et nicotates, happés à leur tour par la spécification.

A proximité, l'Institut de Sérothérapie hémopoïétique, toujours vivace et demi-centenaire, rappelle les premières heures de l'entreprise et complète les éléments moteurs de la Société, concentrés sur quelques hectares accolés et unis par le cerveau, diversité et cohésion, car la pharmacie est un univers et aussi un tout.

## Le Groupe Rhône-Poulenc

### Origines

Il y a dans la multiplicité des fabrications actuelles de Rhône-Poulenc, une logique dont les prémices se retrouvent au cours de l'histoire de la société, née de deux entreprises indépendantes.

### Lyon

Un commerçant de la métropole rhodanienne, Debar, fonda en 1801 un comptoir d'importation, dans le but d'approvisionner l'industrie textile régionale en extraits tinctoriaux. Les sources sont lointaines : Mexique, Brésil, Bengale, et les ports de débarquement : Le Havre, Anvers et Hambourg, à six jours de route. Outre ces difficultés inhérentes à la situation continentale de Lyon, Gilliard, son neveu, doit bientôt surmonter celle, naissante, due à l'apparition de nouveaux colorants artificiels : acide picrique, mauvéine et fuchsine. Pour les aplanir, il s'associe avec le chimiste Monnet, installé à la Plaine en Suisse près de Genève, puis à St-Fons, près de Lyon. Quelques décades plus tard, à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, l'industrie française des colorants de synthèse se trouve distancée par l'industrie allemande, fortement favorisée par la question des brevets, l'abondance du goudron de houille et le soutien de son gouvernement. Alors que les firmes françaises de matières colorantes disparaissent ou sont absorbées par leurs rivales allemandes qui prennent pied en France, Gilliard parvient à conserver son indépendance, au prix de gros efforts financiers et en convertissant ses activités grâce à la recherche. La société anonyme des « Usines du Rhône » qu'il crée en 1885 est de fait conduite, par les colorants, aux produits pharmaceutiques, aux parfums de synthèse ainsi qu'à certains grands intermédiaires organiques. Le redressement se poursuit jusqu'à la guerre. L'impulsion donnée par cette dernière sera déterminante,

<sup>1</sup> Institut de Sérothérapie non compris.

dans deux directions principales : d'un côté, phénol, salicylés et en particulier aspirine (préparée depuis 1903, mais jusque-là à échelle modeste) ; de l'autre, acétate de cellulose. Les craintes réapparaissent avec l'armistice de 1918 : le potentiel acquis dépasse de beaucoup les besoins du temps et les plus grosses fabrications doivent être suspendues. Mais la recherche se développe encore, assurant avec l'acétate de cellulose des débouchés dans d'autres secteurs : les matières plastiques d'une part, les textiles artificiels d'autre part. Dès lors, la renommée des Usines du Rhône dépasse les frontières de la France : des filiales sont implantées au Brésil et aux Etats-Unis.

### Paris

Le point de départ : une droguerie installée rue St-Merri en 1838 et reprise vingt ans plus tard par E. Poulenc, pharmacien, qui met à la disposition de la photographie les produits nécessaires aux manipulations, tout en fabricant les sels minéraux médicamenteux : iodures, bromures, fer, calcium, puis bismuth. Le laboratoire s'agrandit rapidement et doit émigrer faute de place, de St-Merri à Vaugirard d'abord, puis à Ivry en 1862. A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les frères Poulenc offrent déjà toute une gamme de médicaments, ainsi que les produits purs et réactifs, les intermédiaires à usages expérimentaux (depuis 1882), l'argent liquide (depuis 1893), enfin les corps organiques. Ivry s'équipe de laboratoires et réalise la synthèse de la Stovaine, première découverte importante de l'Ecole chimiothérapique française. Non moins caractéristique que cette succession apparaît pour nous le fait que la recherche et la mise au point s'effectuent au sein même de l'usine et engagent la politique de l'entreprise. Les dernières acquisitions incitent Poulenc à créer, dès 1908, un laboratoire d'essais pharmacodynamiques sur des animaux vivants, associant, dans un même service de recherches industrielles les deux disciplines : la chimie et la pharmacologie. Encouragement scientifique, fabrications par grandes quantités et bientôt, à Paris comme à Lyon, le chiffre des ventes augmente, l'exportation gagne l'Europe et franchit l'Atlantique ; tout incite Poulenc, pour exploiter ses produits à créer des sociétés parentes en Grande-Bretagne, en Italie, en Pologne et au Canada. Une même doctrine, des activités semblables ou complémentaires, des voies parallèles ; l'année 1928 sera celle de la fusion avec les Usines du Rhône et, dotée des moyens accrus, l'entrée en scène de Rhône-Poulenc.

### Le Présent

Ainsi, par la voie des travaux de laboratoire par une coordination « des opérations chimiques, mais aussi parce que les périodes d'hostilités montrent qu'une industrie nationale de la chimie organique de synthèse et de la chimie minérale sont indispensables à l'économie du Pays », Rhône-Poulenc s'est maintenu à la pointe du progrès dans la chimie pharmaceutique, atteignant, par ses découvertes et son dynamisme, la renommée des grandes entreprises étrangères sans toutefois prétendre au gigantisme des cartels ou des combinats.

Situer Rhône-Poulenc par des chiffres de production serait bien difficile, rien que par la diversité des matières premières, produits purs, médicaments sous sa marque et spécialités. Plus de 350 fabrications en 1900, plusieurs milliers aujourd'hui, de gros tonnages qui dans un certain nombre de cas équivalent, à peu de choses près, à la totalité des disponibilités de la France. Une simple indication : dans la seule branche chimique à usages pharmaceutiques, on peut citer, parmi plus de 400 produits : treize sels de bismuth, neuf de brome, cinq de fer, treize de calcium, vingt et un barbituriques, neuf sulfamides, trois vitamines, dont la B12, enfin sept antibiotiques.

Abondance certes, mais également puissance par la capacité des unités lourdes ou semi-lourdes, implantées en une dizaine de points du territoire, l'essentiel se situant dans les régions lyonnaise et parisienne. Eliminons les « départements » et les filiales qui interviennent comme fournisseurs : phénol, intermédiaires organiques, matières plastiques. Géographiquement, l'ossature pharmaceutique de Rhône-Poulenc comprend :

— dans le groupe Sud, *Lyon-Saint-Fons*, qui prépare un nombre assez limité de produits très connus et de fort tonnage : salicylés, pyrazolés et sulfamides notamment. Les effectifs : 2.500 personnes sur 15.000 ;

— dans le groupe Nord, *Vitry-sur-Seine*, qui se charge des fabrications fines et très élaborées : antibiotiques, vitamines C, B1 et B12, barbituriques, glycérophosphates, alcaloïdes, antihistaminiques. L'emploi : 2.800 personnes. Sans cesse, des installations de capacité moyenne viennent compléter, sur place, l'ancienne infrastructure afin de réduire les délais de livraison et assouplir la production. Il faut ajouter l'usine plus récente de *St-Aubin-les-Elbeuf*, en Basse-Seine, orientée vers les antibiotiques, la phytopharmacie, les pesticides pour la défense des cultures.

Les trois pôles de Lyon, Paris et Elbeuf sont fixés sur les lieux qui les ont vu s'équiper et atteindre le stade de la maturité. Enracinés, ils doivent composer avec l'espace qui demeure disponible pour se reconvertir, pour modifier telle chaîne organique. Citons par exemple l'anhydride acétique qui intervient dans la fabrication de nombreux produits, dont l'aspirine, qui a été successivement obtenu à partir de l'acétate de sodium, du carbure de calcium, puis de l'alcool... Ces changements entraînent des investissements élevés et, de la part des ingénieurs et chimistes, des études poussées, elles-mêmes très coûteuses.

Des filiales ou sociétés apparentées se chargent de la mise en forme, du conditionnement et de la distribution : Prolabo à Paris, Théraplix à Montrouge et surtout Spécia. Cette dernière dispose de trois usines à Maisons-Alfort, à Saint-Fons et à Livron dans la Drôme. Rhône-Poulenc, de son siège social parisien, coordonne toutes ces activités, auxquelles viennent se joindre celles des filiales, anglaises, canadiennes, américaines, brésiliennes et argentines. La société qui possède des agences dans soixante-dix pays est en outre directement intéressée à des firmes exploitantes, en Allemagne et en Italie. Sa politique : consacrer une importante partie de ses efforts à l'étranger, source de royalties, de devises, mais aussi élément fondamental de la renommée de la marque.

Aujourd'hui, chaque exercice fait apparaître des conditions d'exploitation « qui lui sont propres », ainsi s'exprime le rapport de Rhône-Poulenc pour l'année 1958. Les causes : évolution de la conjoncture, concurrence dans le secteur chimique, apparition d'autres entreprises, mais aussi effets de la recherche à laquelle est consacrée une part croissante des investissements. J. Marteret<sup>1</sup> dément à juste titre l'affirmation selon laquelle la recherche serait pratiquement inexistante en France. Sans revenir sur un passé qui a conduit A. Trillat des ateliers de la Plaine à l'Académie de Médecine, et qui accumule des acquisitions telles que les anesthésiques, les sédatifs, les anti-siphylitiques, quels sont les moyens mis en œuvre dans cette seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle ?

Rhône-Poulenc dépense plus de 6 % de son chiffre d'affaires pour la recherche, à laquelle se consacre une équipe de près de 1.500 personnes. Le taux atteint 10 % et plus pour les médicaments modernes. Laboratoires de recherches techniques et installations pilotes d'études des procédés, mais aussi, éléments majeurs, deux vastes centres très modernes, l'un au sud de Lyon (Centre des Carrières), l'autre à Vitry-sur-Seine (Centre Nicolas Grillet). Ce dernier, un des plus modernes et des plus importants du monde dans sa spécialité, occupe plus de 400 personnes aux seules recherches de nouveaux médicaments de synthèse, et il suffit de citer les découvertes de la prométhazine (Phénergan) ou de la chlorpromazine (Largactil) pour donner une idée de l'importance de ses résultats dans le domaine de la chimiothérapie.

## L'INSTITUT PASTEUR

Il occupe, pour beaucoup de raisons, une place un peu à part dans ce vaste monde que forment la médecine et la pharmacie<sup>2</sup>.

### Par ses origines

Avec Louis Pasteur, l'immunisation devient science exacte. A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, un homme se rend maître des virus, sait en atténuer les effets et combattre les maladies microbiennes. Dès 1885, vingt-trois personnes auront bénéficié du traitement anti-rabique ; bientôt elles seront, chaque année, plus de quinze cents. Peu après, en 1888, grâce à une souscription et sans demander de secours aux Pouvoirs Publics, le jeune établissement pouvait disposer des locaux et du matériel indispensables pour entreprendre, avec le désintéressement de son fondateur, la lutte sur plusieurs fronts à la fois.

### Par son orientation

Bien qu'il ne soit pas le seul dans sa spécialité, l'Institut Pasteur a poussé tellement loin ses recherches sérothérapiques contre les affections les plus diverses, qu'il a acquis une maîtrise incontestable

<sup>1</sup> (190).

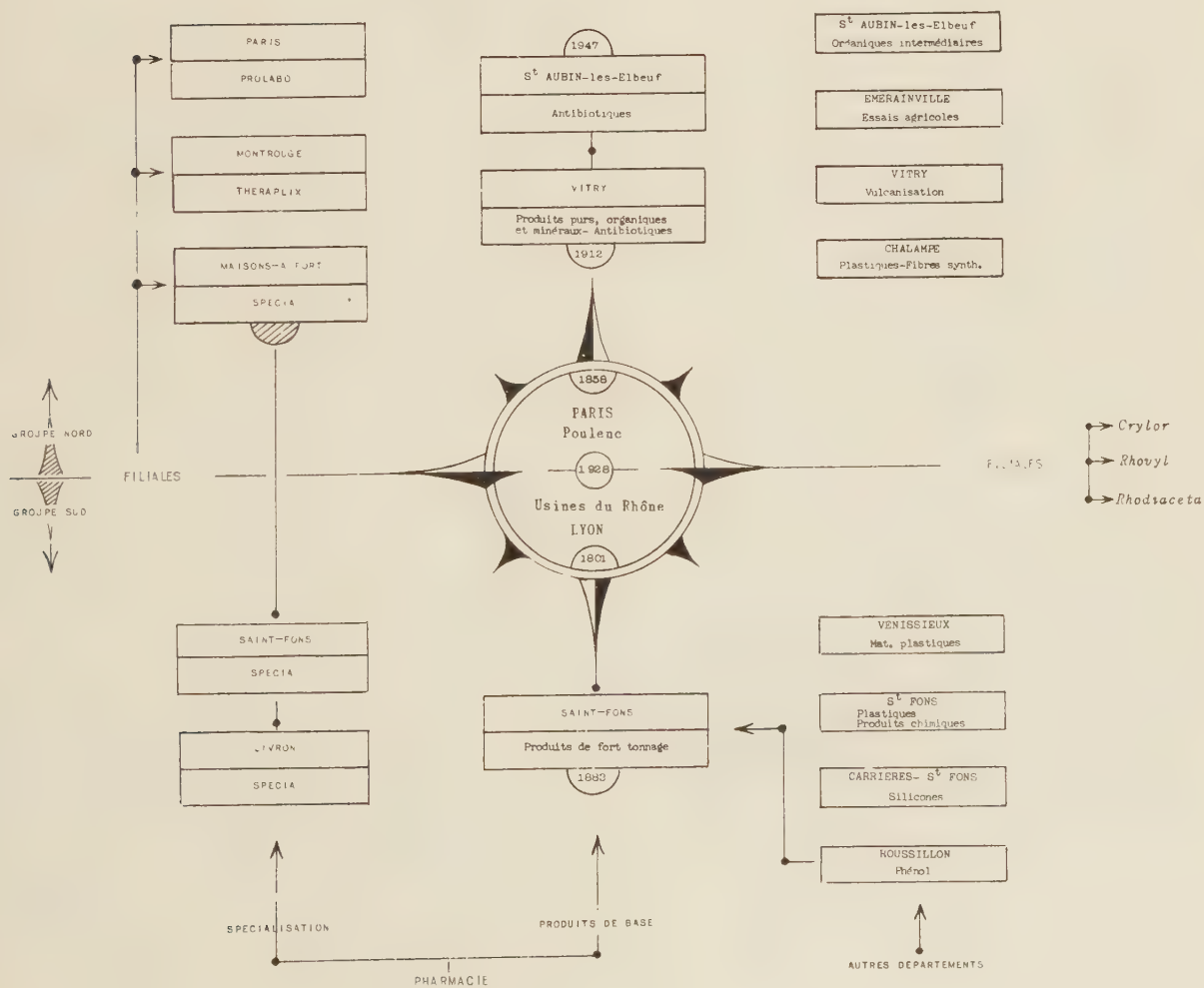
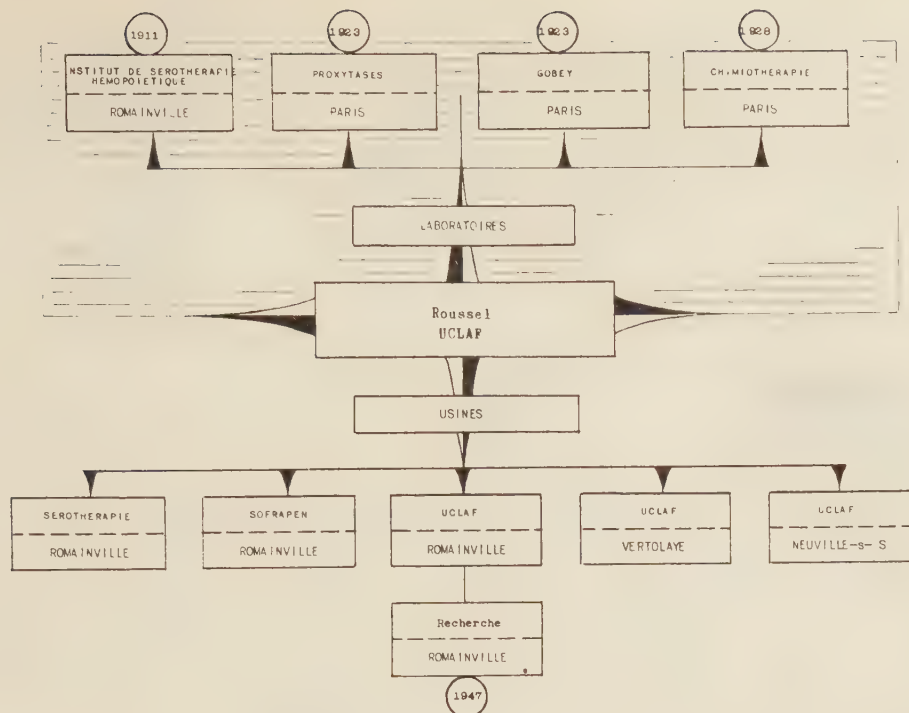
<sup>2</sup> (110).

dans ce domaine particulier et que sa renommée a depuis longtemps franchi toutes les frontières. Il comporte des services scientifiques et pratiques. L'édifice repose sur les laboratoires, cellules-mères dont le nombre s'est progressivement accru : cinq en 1894, animées par vingt-quatre préparateurs et chefs de travaux ; trente-cinq en 1922, groupant soixante-dix directeurs et assistants. Les principaux : physiologie, microbiologie, toxine et antitoxine, chimie thérapeutique, chimie biologique, vaccinothérapie, sérologie, auxquels sont venus ultérieurement s'ajouter les services antituberculeux, antipoliomyélitique et antigrippal. Un pavillon d'Outre-Mer fut également ouvert en 1930.

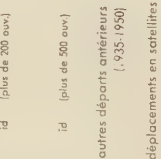
A la sérothérapie est dévolue la charge de préparer les sérums et de les vendre. Les bâtiments de la rue de Vaugirard étant devenus insuffisants, quelques années seulement après leur construction, pour une exploitation rationnelle et économique, l'Institut transfère les chevaux dans un domaine, prêté par l'Etat et situé à Garches, commune de la banlieue Ouest. Quatre cent cinquante animaux, puis sept cents, qui furent d'abord fournis par l'armée, sont triés, puis immunisés. On leur inocule ensuite, sous la peau, virus et toxines ; si l'état général est bon, quelques mois à dose croissante de ce régime, puis saignée, coagulation (deux litres à la fois), séparation du sérum le lendemain, essai du pouvoir antitoxines et préventif, distribution en flacons stériles de 10 cm<sup>3</sup> ; trois mois s'écoulent entre l'arrivée du cheval et la mise en ampoules. Toutes ces opérations sont réalisées à Garches, capable d'accroître encore le conditionnement, mais limité à son tour pour fabriquer les sérums, la cadence maximum étant atteinte. Une seconde annexe fonctionne, en conséquence, à La Roche Beaulieu, en Dordogne, depuis 1930.

### Par sa structure

Centre de recherches et d'enseignement de microbiologie théorique et appliquée, l'Institut Pasteur n'est pas un établissement industriel. Ses ressources proviennent uniquement de legs et de la cession des sérums, vaccins et autres produits biologiques qu'il fabrique ; de plus, il ne réalise pas de bénéfices. Il réunit plus d'un millier de personnes : directeurs de laboratoires, professeurs, assistants, chercheurs et laborantins, appartenant à toutes les disciplines auxquelles il fait appel : médecins, pharmaciens, chimistes, biologistes et vétérinaires. Modelés sur la maison que Pasteur lui-même conçut et orienta, des Instituts poursuivent leur œuvre humanitaire, en France à Lille, à Lyon ; en Afrique du Nord, à Alger et Tunis, Casablanca ; en Afrique Noire, à Kindia, Brazzaville, Dakar et Madagascar ; en Indochine, à Nha-Trang, Saïgon, Pnom-Penh ; enfin dans les Antilles et en Nouvelle Calédonie. La présence de ces filiales sous toutes les latitudes, notamment dans les pays où la lutte antimicrobienne apparaît comme capitale pour les populations, est encore renforcée par celle d'établissements analogues qui attestent la présence de la sérothérapie française en Amérique du Sud à Montévidéo et à Buenos-Aires ; en Afrique, à Addis-Abeba ; en Orient, à Téhéran et à Chang-Hai ; en Europe enfin, à Athènes.



## DÉCENTRALISATION



## CHAPITRE X

# RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

« Les produits pharmaceutiques contribuent à accentuer le polymorphisme des grandes régions industrielles modernes <sup>1</sup>. »

De cette constatation, la France nous offre aujourd'hui une illustration parfaite, procédant de la disproportion, déjà fortement annoncée en 1900, entre deux concentrations, l'une principale, écrasante même, à Paris, l'autre secondaire, à Lyon d'une part, et une mosaïque de petites entreprises dispersées sur le reste du territoire d'autre part. Il ne faudrait d'ailleurs pas, de cette cartographie à l'emporte-pièce, tirer des conclusions par trop hâtives. Les jeux sont beaucoup plus nuancés.

La province est, de fait, émaillée de quelques localisations urbaines qui, sans être comparables aux précédentes, méritent que l'on s'y attarde, ne serait-ce que par le caractère permanent de leurs activités pharmaceutiques au sein d'un polymorphisme en réduction. De surcroît, les laboratoires parisiens, ayant conquis la banlieue, ont poussé des antennes, noué des relations industrielles dans certaines villes où « les attirent des avantages parfois difficilement décelables pour le géographe <sup>1</sup> ».

Que la majorité des entreprises soit accolée, en symbiose, aux quelques fournisseurs de produits de base et aux grands laboratoires intégrés que l'on compte à l'unité, il faut bien l'admettre et ne pas nous en étonner. Mais dans un cas comme dans l'autre a-t-on réellement cherché, avant de poser la première pierre des édifices, à composer au mieux avec les facteurs naturels et économiques : sol, énergie, voies de communication par exemple, non pas sur le plan régional puisque les pôles étaient fixés, mais intra muros et hors les murs ? Effectivement, ces considérations, pourtant élémentaires, n'ont pas toujours gouverné l'implantation industrielle. Aussi l'approvisionnement en eau, crucial, et le raccordement au réseau ferroviaire, pas toujours indispensable autrefois mais si souvent utile aujourd'hui, remettent en cause l'expansion dans plusieurs communes périurbaines de l'agglomération parisienne.

L'histoire nous indique que, si depuis une centaine d'années un laboratoire pouvait naître et se former en un point du territoire, il devait un jour ou l'autre subir la tentation de se rapprocher du marché parisien dont les perspectives d'avenir paraissaient illimitées, et bien peu ont su résister à cette attraction. La pharmacie se place, au sein des industries de transformation, parmi les plus légères, parmi les plus déplaçables, surtout dans la phase finale. Une migration, en sens inverse, absurde il y a encore trente années, est-elle alors, au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, concevable ? Est-elle souhaitable ou même encore simplement possible ? Car, devant les déséquilibres régionaux, les Pouvoirs Publics ont été, plus généralement, mis en demeure d'interdire, sous peine d'asphyxie économique et de malaise social, la création d'entre-

<sup>1</sup> (5).

prises nouvelles à et autour de Paris, de limiter l'extension des anciennes, d'aérer, de décentraliser au moins le trop-plein d'usines. Nous sommes acculés à cette nécessité : sortir, une à une, une certaine quantité d'entre elles, à condition qu'elles le veuillent bien, qu'elles y aient intérêt. Et d'abord lesquelles ? Car là est toute la question. En quoi l'aménagement du territoire peut-il séduire la pharmacie ?

## POINTS FORTS ET DISPERSION

### 1) LA CONCENTRATION PARISIENNE

#### Leçon des chiffres

Sur les seules bases de la statistique, la prépondérance de l'agglomération est sensiblement la même selon que l'on choisisse comme circonscription de référence l'une ou l'autre des divisions administratives : les trois départements grossis de quelques cantons de l'Oise, l'habitat urbain de fait, le district amputant la Seine-et-Marne. En 1956, elle se mesurait <sup>1</sup> :

— *au nombre de laboratoires* qui atteignait presque le millier (983) et représentait 65 % du total de la France. Bien que ce pourcentage n'ait guère varié depuis 1900, l'arithmétique en revanche confirme la progression de la masse, aujourd'hui huit fois plus compacte qu'au début du siècle. Détaillons plus avant, pour affirmer la prépondérance des établissements de produits conditionnés, 493 sur 918, et surtout des activités multiples, 464 sur 656, un peu plus de 70 %, sur la biologie et même sur la droguerie. Paris confirme ainsi sa réputation d'accorder ses faveurs aux manufacturés, aux remèdes préparés à l'avance depuis l'institution des brevets royaux, depuis l'eau pulmonique de Marat <sup>2</sup> ;

— *à la nature des entreprises*, puisque les laboratoires annexés aux officines des détaillants, un peu moins de trois cents, cèdent petit à petit le pas aux « exclusifs » qui dépassent désormais le demi-millier dans le seul département de la Seine ; ici la dissociation entre industrie et commerce paraît avoir obtenu son plein effet, beaucoup plus accentué qu'en province ;

— *à la structure de l'emploi*, dont le degré de concentration est nettement supérieur aux précédents puisqu'il avoisine 76 % pour la Seine, 74 % pour l'ensemble de l'agglomération. Les effectifs, qui se montent à 32.300, permettent de serrer de plus près les dimensions réelles des entreprises. Que nous disent les tranches : que les laboratoires occupant plus de 1.000 ouvriers sont à Paris, ainsi que les deux tiers de ceux comprenant de 500 à 1.000 personnes. Bien plus, le gros du contingent est composé, jusqu'à concurrence de 70, 75 et 79 % du total de la France, par le lot des laboratoires moyens et petits comptant entre 500 et 11 employés. En somme une gamme très étendue, une capacité variable, tout un monde de puissantes usines, de satellites et d'ateliers modestes.

Ainsi, les statistiques seules suffiraient à situer Paris, quand bien même on se bornerait à additionner sous tous les rapports laboratoires et personnel. Indication intéressante, qu'il convient toutefois d'étayer par d'autres fondements. Or, Paris n'est jamais à court d'arguments pour justifier sa première place et motiver sa concentration.

#### Autres dimensions <sup>3</sup>

Par la marque qu'ils portent, par leurs caractères scientifiques présents et passés, les *médicaments* eux-mêmes concourent pour une large part au renom de la capitale. Non pas qu'il faille sur ce chapitre essentiel dévaluer la province, Lyon surtout, mais Lyon n'est-ce pas aussi Rhône-Poulenc, présent sur les rives de la Seine ; Paris a cependant vu naître tellement de produits vitaux créés ou mis au point en France, depuis la quinine et la digitaline jusqu'à la streptomycine et la tifomycine, jusqu'à l'isoniazide de l'amide nicotine, jusqu'au largactil. Ici se trouvent les centres de recherche les plus étoffés et les mieux outillés, trop peu nombreux encore mais qui, au voisinage de la Sorbonne et de l'Institut Pasteur, préparent l'avenir.

La spécification l'emporte. Elle est d'autant plus favorisée qu'elle tire profit de la conjonction

<sup>1</sup> (177).

<sup>2</sup> (1).

<sup>3</sup> (185).

des grands laboratoires, dont le nombre ne dépasse pas quarante mais qui constituent la cheville ouvrière de l'édifice, et les principaux fournisseurs de *matières premières* en vrac d'une part, des bases de départ chimiques indispensables d'autre part. Aux chiffres de référence, précédemment avancés et qui englobent déjà la droguerie et quelques produits purs, il convient d'apporter un correctif : majorer de la fraction de l'emploi ou de la production revenant à la pharmacie bien qu'incluse dans des activités plus vastes. Il s'agit tantôt de la chimie minérale, tantôt de l'organo-synthèse. Des exemples ? Billault et la Société Industrielle des Dérivés de l'Acétylène à Aubervilliers, ou encore De Laire à Issy-les-Moulineaux. La pharmacie fait vivre par conséquent un nombre assez élevé d'ouvriers de la parachimie, qu'il est malaisé d'apprécier exactement, mais qui très probablement, dépasse 15.000 personnes. Elle ne peut réciproquement normalement fonctionner sans eux et s'intègre par là dans le groupe très parisien des industries liées.

L'interdépendance se prolonge jusqu'au stade de la distribution. Elle s'établit alors entre le médecin, le client et le pharmacien qui s'emploient, dans leurs sphères respectives, à alimenter, étendre, diversifier et faire rapidement évoluer le *marché*. Près de trois mille détaillants, un sur cinq, pour desservir plus de six millions de ressortissants, un écoulement rapide, un test permanent, qui permet de jauger et de surveiller la consommation. A ses besoins propres, la capitale vient superposer ceux d'une plateforme nationale et internationale. C'est pourquoi, nous y trouvons côte à côte les principaux rouages de la distribution : sociétés commerciales des laboratoires, répartiteurs, importateurs-exportateurs.

Un autre atout majeur de Paris : le *réservoir de main-d'œuvre*. Si étoffés en personnel que soient les services administratifs et les ateliers de conditionnement, le recrutement s'effectue en général sans peine, surtout dans les emplois féminins. Restent les techniciens, ouvriers certifiés de la chimie, laborantins et laborantines, spécialistes capables d'entretenir un outillage très perfectionné, agents de maîtrise, chercheurs et conducteurs de travaux, pharmaciens d'industrie ; peu de villes de provinces sont susceptibles de rivaliser avec Paris qui peut en outre se permettre, au sein même des laboratoires à activités multiples, de subvenir aux charges de la formation professionnelle. Seules, de rares villes universitaires disposent, à l'intention des cadres, de Centres de Perfectionnement dans l'Administration des Entreprises et d'Instituts de Pharmacie Industrielle, à l'instar de la Capitale.

Que l'on s'expatrie en un point quelconque du Bassin Parisien, voire de l'Auvergne ou même du Midi, que l'on y noue de simples relations commerciales, une chose est certaine, le *siège social* ou central demeure, enraciné, à Paris. L'exemple de Rhône-Poulenc et de Roussel-Uclaf suffit amplement à démontrer cette vérité. Tout aussi bien, Roger Bellon, de Neuilly, dirige les fabrications de la Société Générale des Antibiotiques, installée dans l'Indre-et-Loire. Constatation valable pour Bruneau sur l'itinéraire : 8<sup>e</sup> arrondissement, Boulogne-sur-Seine, Nogent-le-Rotrou ; pour Corbière (Serquigny), pour Choay (Maromme), pour Midy (Evreux), pour Dausse partagé entre le 4<sup>e</sup> arrondissement, Ivry, Morigny et la ferme d'Etréchy. Antennes à plusieurs centaines de kilomètres, usines dans la campagne, filiales sur place ou au-delà des mers, les « grands » de la pharmacie, ont cependant transplanté quelque peu leurs sièges, mais intra-muros, les déplaçant partiellement du vieux quartier de la droguerie, Le Marais, vers le centre moderne des affaires qui englobe les 7<sup>e</sup>, 8<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> arrondissements.

En 1955, le *chiffre d'affaires* des laboratoires était évalué à 100 milliards de francs environ ; cette somme correspondait alors aux trois-quarts de celle que la pharmacie avait réunie dans toute la France. Si les proportions sont demeurées les mêmes, et il n'y a pas de raison pour qu'elles aient beaucoup varié, le chiffre d'affaires s'élèverait désormais à plus de 160 milliards de francs. Capitaux, cotation boursière, investissements, voisinage des banques d'affaires, Paris semble comblé financièrement. En somme, toutes les conditions requises pour déclancher les forces latentes d'expansion.

*Les liaisons d'intérêts*, les relations commerciales, s'effectuent principalement de Paris, ou par Paris, où l'on côtoie les représentants de la plupart des firmes de renommée internationale, américaines, anglaises, néerlandaises, allemandes, italiennes et belges. Hormis Ciba dont l'usine se trouve à Lyon et Sandoz à Orléans, les sociétés françaises, filiales de l'étranger, gravitent autour de la Capitale : la Suisse avec Hoffmann-La-Roche, à Fontenay-sous-Bois depuis 1903, et Zundel et Joliet à Colombes, puis à Gennevilliers depuis 1934 ; la Belgique avec Labaz, à Villeparisis, depuis 1947 ; simples exemples limités à trois époques et à deux pays limitrophes. C'est bien à Paris, également, que la Société Française Industrielle des Antibiotiques a conclu des accords, en 1948, avec la Heyden Chemicals Corporation, que Clin-Comar s'est associé à l'américain Pfizer. En contrepartie, lorsque nous pointons sur un planisphère les jalons de la présence française à l'étranger, dans 9 cas sur 10, fabrication comme agence, il s'agit d'une entreprise parisienne.

Il resterait bien d'autres raisons à invoquer qui ne sont pas propres à la pharmacie, mais en

relation avec un contexte : la centralisation politique, économique et administrative, d'autorité ou de fait, décrite par A. Demangeon dans la « Géographie Universelle » et dénoncée par J.-F. Gravier dans « Paris et le Désert français ». La polarisation se traduit, notamment, en matière de santé publique, par la présence du Ministère, de l'Ordre et des Organismes Professionnels.

## IMPLANTATION GÉOGRAPHIQUE A L'INTÉRIEUR DE L'AGGLOMÉRATION

### Genèse

*Le noyau historique et les premières migrations.* Quartier du négoce, le Marais, ses abords, jusqu'à la Cité, devint celui des épices, puis de la droguerie, à la fin du XVII<sup>e</sup> siècle, pour le demeurer, au moins dans son essence, jusqu'à nos jours. Là, les apothicaires achetaient, mélangeaient et préparaient alcoolats, sels, décoctions et tisanes. Là également ont été pris les premiers brevets royaux. L'épicentre : le 4<sup>e</sup> arrondissement actuel, les rues Sainte-Croix de la Bretonnerie, des Blancs-Manteaux et la place des Vosges. Dausse y est né, y a grandi, y est demeuré. De là est parti E. Poulenc pour Vaugirard et Ivry. Un autre quartier eut aussi, au début du XIX<sup>e</sup> siècle, sa renommée, celui de la Sorbonne, sur la rive gauche. Il s'appuyait à l'Est sur le Jardin des Plantes, à l'Ouest sur les rues situées entre Saint-Sulpice et la Seine.

Au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, la proche banlieue comptait déjà une dizaine de petits ateliers galéniques, d'alcaloïdes et de sels minéraux, lorsque Dorvault, venu du Marais-Saint-Germain, dans le 6<sup>e</sup> arrondissement, fonda la Pharmacie Centrale de France, association professionnelle de pharmaciens, et l'installa d'abord à Courbevoie, en 1833, puis à Saint-Denis en 1867. Il ne conservait dans la Capitale qu'un dépôt situé rue de Jouy. En 1870, avec un capital de 5 millions et un chiffre d'affaires de 7 millions de francs, l'entreprise était alors la première de France, considérable pour l'époque et pour la Pharmacie. De Saint-Denis, elle expédiait ses drogues chimiques dans l'ensemble du pays où elle avait fondé 10 succursales à Lille, Rouen, Rennes, Nantes, Bordeaux, Bayonne, Toulouse, Marseille, Lyon et, avant le rattachement de l'Alsace à l'Allemagne, à Strasbourg. Elle préfigurait ainsi, avec un demi-siècle d'avance le double réseau moderne des répartiteurs et des sociétés commerciales des laboratoires parisiens. Elle est, plus que centenaire, demeurée fidèle à la ligne de conduite fixée par Dorvault, s'attachant toutefois, depuis 1930, aux fabrications de produits galéniques, de sels, d'alcaloïdes et de pansements, abandonnant le négoce.

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, la prépondérance du Marais est toujours incontestée pour les échanges et la direction des affaires, mais d'ores et déjà, l'industrie naissante l'emporte dans les communes suburbaines. Le recensement de 1906 confirme le mouvement, la banlieue occupant 65 % des effectifs (3.300) et Paris 35 % seulement (1.900). Trois laboratoires sur quatre demeurent dans les quartiers du centre, principalement dans les 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> arrondissements, mais, à l'exception de l'Institut Pasteur, on trouve au-delà des fortifications les ateliers les plus importants en personnel.

*La mise en place des trois zones concentriques.* De 1920 à 1940 s'effectuent simultanément :

- une dilution des moyens et petits laboratoires dans Paris même où ils prolifèrent ;
- la formation d'une double couronne, périurbaine d'abord, suburbaine ensuite réunissant les laboratoires importants ayant tardivement quitté les quartiers du centre, les nouveaux venus et surtout l'industrie chimique organique ajoutée aux fabricants d'alcaloïdes du siècle précédent.

Au lendemain de la Libération et jusqu'à nos jours, une seconde couronne, beaucoup plus lâche s'établira à la limite d'une agglomération de fait devenue tentaculaire.

La statistique retrace assez fidèlement les étapes de ces mutations successives.

En 1926, Paris, par l'emploi, devance très légèrement (48 %) le reste du département (45 %), cependant que la Seine-et-Oise (4 %) approche du demi-millier, beaucoup plus par les effectifs de ses propres laboratoires ou ceux des implantations anciennes, que par un envahissement des décentralisés. Pareillement, en Seine-et-Marne, où se dessine une polarisation autour de la Coopérative Pharmaceutique de Melun.

Dix ans plus tard, à la veille de la guerre, la main-d'œuvre est évaluée à 13.000 personnes, gonflée de 3.000 par rapport à la période précédente. Paris est dépassé, très légèrement il est vrai, par la banlieue interdépartementale (49 % contre 45 %) cependant que la Seine-et-Marne progresse lentement. Si l'on compare l'évolution relative des deux zones principales : ville et communes suburbaines, on arrive

à cette évidence que l'écart se creuse, soldé par un recul parisien. Le renversement des tendances conduit à une saturation, même pour le petit laboratoire.

Nous y voyons beaucoup plus clair aujourd'hui : nombre d'entreprises accru de part et d'autre, augmentation généralisée de l'emploi qui atteindra la cote de 32.000 en 1956, avec l'éventail suivant : Seine-et-Marne, inchangée (850, 2,5 % du total), banlieue Seine-et-Oise et Seine, montée en flèche (18.400, le triple de l'avant guerre, et 57 % de l'agglomération), enfin Paris, en hausse également (13.000 et 40,5 %). Dans le détail, la progression ne porte pas sur les mêmes éléments ; ici les services centraux gagnent en personnel administratif, là les ateliers, en conditionneuses et en ouvriers.

On ne saurait d'ailleurs s'en tenir à ces approximations. L'avantage de la banlieue est depuis 1925 pratiquement acquis. Car aux statistiques des laboratoires vient s'accoler, en quasi totalité, celle des fabrications de base. Elle fait basculer les pourcentages, jusqu'à concurrence de 65 à 70 %, en faveur de la zone périurbaine.

## Répartition actuelle

*L'ennoyage parisien.* Du « building », poste de commandement aux deux cents bureaux, aux trois ou quatre pièces situés au cinquième étage dans le 8<sup>e</sup> ou 9<sup>e</sup> arrondissement et aux maisons basses, chargées d'ans, de la rue des Blancs-Manteaux, que de disparités ! Tel est Paris, moderne Babylone. Un seul point commun : le manque de place. Si bien que le petit fabricant, « pur » ou « détaillant », est quasiment maître des lieux. En moyenne, de 11 à 20 employés, un ou deux produits, le recours fréquent au façonnier. Ça et là, des formations un peu plus denses, mais ne dépassant guère 100 ouvriers. Les exceptions : l'Institut Pasteur d'abord et quelques laboratoires de biochimie du 15<sup>e</sup> arrondissement, Midy, place des Ternes, Choay, au cœur du 16<sup>e</sup>, et surtout, spécialisé dans le façonnement, Février-Decoisy-Champion, ayant fixé à lui seul plus de six cents personnes dans le 12<sup>e</sup> arrondissement.

*La première couronne périurbaine* épouse les contours des principales zones industrielles polymorphes qui se sont formées depuis le milieu du XIX<sup>e</sup> siècle. Séparées par les bois de Boulogne et de Vincennes, elles furent d'abord axées sur les voies d'eaux et l'aboutissement des principales voies ferrées, autour du canal Saint-Denis au Nord, à Ivry et à Vitry au Sud, puis logées dans les boucles de la Seine, à Boulogne et à Gennevilliers, enfin dans celles de la Marne. Entre ces points forts, où la chimie est présente et l'énergie abonde, toutes sortes d'industries, plus légères, sont venues peupler les deux rives du fleuve, entre Saint-Ouen et Sèvres, tandis qu'au Sud elles s'agglutinaient au plus près des boulevards extérieurs, Romainville et Pantin fermant la boucle à l'Est.

Dans chacune de ces villes-usines, l'industrie pharmaceutique s'est assez inégalement développée, fonction ici du succès d'une dizaine de petits laboratoires ou d'un rare pharmacien-détaillant, là de l'extension considérable prise par deux ou trois, voire par un seul des « grands ». C'est pourquoi, sur la carte, certains noms ressortent beaucoup plus que d'autres :

— *au Nord*: Saint-Denis et la Plaine (galéniques, alcaloïdes, minéraux, vitamines, antibiotiques) — Aubervilliers (alcaloïdes, minéraux, intermédiaires chimiques, synthèse organique) — Saint-Ouen (alcaloïdes, minéraux) ;

— *au Nord-Ouest et à l'Ouest*: sur la rive droite de la Seine, Levallois (homéopathie) — Neuilly (galénique, biochimie, synthèse) ; sur la rive gauche : Villeneuve-la-Garenne (alcaloïdes, minéraux, vétérinaires) — Gennevilliers (biochimie, vitamines, synthèse, façon) — Asnières (galénique, chimie, homéopathie, façon) — La Garenne-Colombes (chimie) — Courbevoie (galénique, alcaloïdes, minéraux, organo-synthèse, façon) — Puteaux (organo-synthèse) ;

— *au Sud*: Boulogne-sur-Seine (galénique, biochimie, synthèse, façon) — Issy-les-Moulineaux (synthèses fines) — Malakoff-Montrouge, Gentilly (galénique, biochimie, synthèse) — Ivry (galénique, alcaloïdes, minéraux, façon) — Vitry, Maisons-Alfort (tous produits, notamment alcaloïdes, minéraux, antibiotiques, vitamines, synthèse) ;

— *à l'Est*: Saint-Maur-des-Fossés (chimie) — Nogent (minéraux, organo-synthèse) — Fontenay-sous-Bois (vitamines, biochimie, synthèse) — Montreuil (galénique, minéraux, chimie) — Romainville enfin (tous produits, notamment : alcaloïdes, minéraux, antibiotiques, hormones, vitamines, synthèse).

*La soif d'espace.* — Géographiquement et administrativement, la deuxième étape de la décentralisation suburbaine est particulièrement nette : d'abord parce qu'un vide relatif d'une dizaine de kilomètres la sépare de la première couronne, ensuite par son caractère d'actualité. Il y a d'ailleurs

quelques exceptions et les laboratoires ne sont pas tous récents. Des précurseurs : Argenteuil (alcaloïdes) — Garches (sérologie) et les entreprises liées à la terre, à Maisse et comme à Etrechy (galénique, alcaloïdes, vitamines). Cependant, les autres implantations correspondent bien à des dégagements de moyennes unités, les unes radicalement sorties de Paris, les autres transplantées par paliers successifs. Elles comptent de cinquante à cinq cents employés et ont choisi, en général, les espaces verts. Ainsi au Nord-Ouest et à l'Ouest : Châtou (antibiotiques, chimie), Rueil-Malmaison (biochimie), Houdan (galénique, alcaloïdes) — Ville d'Avray (chimie, façon). Au Sud, poussée en direction de la Vallée de Chevreuse et sur la route d'Orléans : Massy-Palaiseau (alcaloïdes, minéraux, antibiotiques, synthèse) — Longjumeau (hétérosides, alcaloïdes) — Chilly-Mazarin (synthèse chimique, biologie). — A l'Est, Nogent et Champigny ont pu encore s'étendre sur place ; mais, au-delà de la vallée de la Marne, on atteint désormais Villeparisis.

Que cette décentralisation limitée soit pratique, préférable à un départ lointain, nous n'en doutons pas. Résoudra-t-elle cependant, à l'intérieur même des principaux laboratoires, les difficultés résultant de la dispersion de leurs points de fabrication ? C'est beaucoup moins sûr, et nous aurons l'occasion, nous plaçant sur le plan du régionalisme, d'évoquer à nouveau, ultérieurement, les effets d'une répartition à l'intérieur de l'agglomération parisienne qui, en fin de compte, paraît avoir été longtemps assez lâche et plus ou moins anarchique.

## 2) LA CONCENTRATION LYONNAISE

Six laboratoires à activités multiples sur cent, neuf vétérinaires, dix fabricants de spécialités, douze de sérums et vaccins, vingt de produits galéniques, représentant un total de près de cent cinquante entreprises, 9 % de la France entière, voilà ce que renferme le seul département du Rhône, autre polymorphisme pharmaceutique au sein d'une agglomération elle aussi polymorphe. Lyon a acquis des droits à la deuxième place, derrière Paris, et prétend les conserver. Sans trop nous éloigner du confluent de la Saône et du Rhône, il faut encore, justifiant cette présence, noter le très solide concours apporté par la chimie, la parachimie, les produits purs. Il se nomme : Rhône-Poulenc, bien entendu, mais aussi : Givaudan-Lavirotte, Ciba, Gattefossé et Progil<sup>1</sup>. L'influence lyonnaise ne s'arrête pas aux limites étroites du département du Rhône. Elle absorbe la quasi-totalité de la Loire et de l'Ain, le Sud de la Saône-et-Loire, le Nord de la Drôme et de l'Ardèche, et, dans le domaine économique au moins, enlève à Grenoble l'arrondissement de Vienne. Il convient donc d'ajouter aux strictes données de la circonscription statistique, d'importants laboratoires échelonnés au long du Sillon Rhodanien ou même éparpillés en milieu rural, où ils témoignent de la vitalité de toute la région. L'emploi confirme une remarquable stabilité durant la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, car l'appareil pharmaceutique était déjà en place avant 1900 à Lyon même et dans trois ou quatre villes périphériques : 1906 : 890 ouvriers — 1936 : 900 — 1946, approximativement, 1.000. Depuis une dizaine d'années, l'expansion se manifeste par un appel très net de main-d'œuvre. En 1956, celle du Rhône dépassait 3.000, celle de l'Isère, 600, de la Drôme, 400.

« Si la soie artificielle a trouvé des avantages à se monter à Roussillon, les économistes reconnaissent que le Salol et les salicylés, l'aspirine, peuvent se fabriquer partout ailleurs et que la pharmacie échappe aux règles de localisation de grandes industries<sup>2</sup>. » Cette thèse se vérifie, à l'instar de Lyon, un peu partout en France et loin de nous la pensée de la démentir, bien au contraire. Mais en l'adoptant, qu'il nous soit permis, à l'heure où l'on cherche à déterminer en France les fondements du régionalisme, de voir en la métropole lyonnaise un remarquable pôle de croissance, dans un climat favorable, auprès d'une entreprise-pilote. La pharmacie lyonnaise ne s'écarte de Saint-Fons que pour s'aérer, même si elle prend pied à Paris. Des facteurs plus généraux ont également influé dans cette détermination : convergence des voies de communications de l'Europe Occidentale entre Océan, Méditerranée et Rhénanie, place commerciale de premier ordre, triangle de ressources naturelles : pyrites de Saint-Bel, charbon de la Loire, énergie électrique, venue des Alpes et du fleuve lui-même. Il y eut et il y a toujours la chimie, enfantée par les textiles, les matières colorantes, les capitaux, les relations nouées avec la Suisse (Rhône-Poulenc à la Plaine et Ciba à Lyon). Il y a aussi l'Université et l'Ecole de Santé Militaire, et les chefs d'industrie, dont le rôle fut toujours décisif.

La production : tout d'abord les matières chimiques pures, de fort tonnage : phénol, acides

<sup>1</sup> (184) — (192) — (194).

<sup>2</sup> (79).

organiques, alcools, salicylés, sulfamides, vitamines ; puis les produits très élaborés, les alcaloïdes, les sels minéraux et la galénique. Le tout, à Lyon même et dans les communes suburbaines : Saint-Fons, Oullins, Villeurbanne, Decines et Neuville-sur-Saône où Roussel-Uclaf, typiquement parisien par ses origines, a rejoint le complexe rhodanien. Viennent ensuite, véritables bénéficiaires, plusieurs centaines de spécialités, marques qui n'ont rien à envier à Paris, suivant la voie tracée par l'aspirine, par la Phytine et par les pansements, répartis dans une dizaine de villes du textile, depuis Pont-Evêque d'Isère et Romans, jusqu'à Amplepuis, Tarare, Thizy et Villefranche-sur-Saône<sup>1</sup>. C'est ici, en effet, que vers 1895, la ouate, la bande, le coton hydrophile, préconisés par l'Anglais Lister et par Pasteur, ont vécu les premières étapes de leur carrière en France. La sérothérapie, vétérinaire et humaine, avec l'Institut Mérieux, poursuit ses travaux depuis 1907 ; elle apporte, par son orientation particulière, un élément de plus à la variété, de l'industrie pharmaceutique lyonnaise, bien assise et ayant atteint le stade de la maturité<sup>2</sup>.

Le présent et l'avenir, c'est la progression du secteur « produits de base », la présence affirmée de Roussel et des filiales de Rhône-Poulenc, c'est l'art vétérinaire d'une part, l'homéopathie d'autre part. Cela peut-être aussi tout simplement l'essor d'une pharmacie d'officine. Ainsi, à Châtillon-sur-Chalaronne, en campagne bressanne, la Sarbach passée sur place du stade de l'officine (1947) à celui de la société anonyme (1957), de la pommade à la pénicilline à la biochimie, aux médicaments de synthèse, enfin aux produits vétérinaires. La matière première ne manque pas, à portée de la main, pas plus que l'énergie électrique, presque exclusivement utilisée. Indépendance financière et technique, certes ; mais le voisinage de Lyon applanit, économiquement, beaucoup de difficultés !

Car Lyon, en définitive, forme un centre pharmaceutique complet, à l'image de Paris, mais en plus petit.

### 3) LES AUTRES RÉGIONS ET LA DISPERSION

Si l'on fait confiance à l'emploi, les recensements nous disent que le reste des laboratoires, un peu moins du quart, s'adonnent principalement à la droguerie vétérinaire, à la galénique, à la biochimie, qu'ils conditionnent encore trois spécialités sur dix, ce qui semble appréciable. Cependant peu d'activités multiples, tout particulièrement lorsqu'on a retranché des statistiques les antennes des entreprises parisiennes. La carte de France comporte bien encore 450 points d'impact sur 1580, plus que Lyon et presque les 3/4 de Paris. Mais que valent-ils au juste et quelle est leur répartition ?

Que l'on qualifie leur implantation de « nébuleuse » ici, de « désertique » là, de « symbiotique » là encore, qu'importe. Pratiquement, et à quelques exceptions près, le chiffre moyen de l'emploi varie entre dix et vingt personnes, descend fort souvent à cinq ou six, surtout lorsqu'il s'agit des pharmaciens d'officine fabricants, désormais en majorité dans trois cas sur quatre. Rares en revanche, et tranchant sur la masse, une quinzaine d'ateliers seulement groupent plus de 200 ouvriers.

#### Les noyaux secondaires

*La Haute-Normandie* (4 %), réunit trois conditions favorables : voie d'eau, débouchés par la Basse-Seine industrialisée et proximité de l'agglomération parisienne<sup>3</sup>. Cette dernière, élément moteur, y a déjà délégué les antibiotiques et la phytopharmacie avec Rhône-Poulenc à Saint-Pierre-les-Elbeuf, l'opothérapie, avec Choay à Maromme, les médicaments chimiques avec Midy, à Evreux et Corbière à Serquigny. Plusieurs centaines d'employés viennent encore grossir les fabriques de pansement (Hondouville), les produits vétérinaires (Pacy-sur-Eure) et les laboratoires portuaires plus anciens, situés à Rouen, au Havre et à Dieppe (galénique, biochimie, vitamines). Le mouvement, qui se dessine depuis une dizaine d'années, place la Basse-Seine parmi les pôles de croissance les mieux placés, géographiquement. Et la pharmacie paraît ne pas l'avoir ignoré.

*L'Orléanais-Touraine* (4 %) ; autre fleuve, autres attractions, ponctuées par le déplacement, pour des raisons de défense nationale, de Sandoz, venu en 1939 de Saint-Louis en Alsace à Orléans<sup>4</sup>, par

<sup>1</sup> (182).

<sup>2</sup> (157).

<sup>3</sup> (192).

<sup>4</sup> (172).

l'installation de Roger-Bellon, à Monts, où sont fabriqués des antibiotiques. La plupart des villes des pays de la Loire ont leur laboratoire, parfois plusieurs, notamment Orléans (synthèse chimique, galénique), Blois, Tours (minéraux, galénique, chimie), Angers et Nantes.

L'*Auvergne-Bourbonnais* (4 %), qui compte désormais 950 ouvriers dans le Puy-de-Dôme et 600 dans l'Allier. On pourrait rattacher à ce groupe le centre de Vierzon (biochimie). Outre les officines et les petits laboratoires que font éclore les stations thermales, Vichy principalement, la croissance se cristallise en trois points : Vertolaye et la Dore (Uclaf), Commentry (Alimentation Biologique Equilibrée, vitamines) et l'actif groupe clermontois (Chibret).

Le Nord (2 %), c'est d'abord l'agglomération Lille-Croix-Roubaix et quelques isolés dans le Pas-de-Calais, à Avion, Arques, Calais. Ce sont surtout nombre d'officines tant lilloises que du Bassin Houiller ou même des bourgs ruraux des Flandres, de l'Artois, du Boulonnais. Là, aucun établissement dont les effectifs soient supérieurs à cent.

Orléans, Clermont-Ferrand ou Lille, les vingt grandes villes françaises, désignées de coutume comme chefs-lieux de région, fortes d'environ 100.000 habitants et disposant d'une infrastructure industrielle et commerciale suffisante, ont accueilli ou conservé quelques laboratoires, rarement plus de dix. Citons Amiens en Picardie, Rennes (minéraux, produits chimiques purs) pour la Bretagne, Limoges et Périgueux pour le Centre-Ouest, Bordeaux (galénique, minéraux, chimie) et Toulouse (galénique, biologie), Marseille (galénique, corps gras, vitamines, chimie) et Nice où Ronchèse, créé en 1908, s'est spécialisé dans les vaccins buvables<sup>1</sup>. Ces dernières agglomérations constituent, avec les laboratoires de Bayonne, Arcachon, Agen, Salon-de-Provence et Avignon, les principaux bastions de la pharmacie dans la moitié méridionale de la France. Au Sud d'une ligne Valence, Clermont-Ferrand, Limoges, Niort (produits vétérinaires), très peu d'entreprises employant plus de cinquante ouvriers et une seule atteint 200. Terminons par l'Est, avec Dijon (galénique), minéraux, chimie, Nancy (biochimie, galénique), par les deux métropoles alsaciennes Mulhouse (minéraux) et Strasbourg (galénique)<sup>2</sup>.

Ceci dit, que reste-t-il sur la carte de France ? Vingt-quatre départements ayant en moyenne moins de trois laboratoires, la Bretagne n'en compte que seize ; le Languedoc dix-huit ; le Sud du Massif Central neuf, les Alpes (à l'exception de l'Isère), sept, la Champagne huit. Pourtant cette dernière région n'est qu'à 150-100 km de Paris. Le vide : une dizaine des départements à laboratoire unique ; les Basses-Alpes et la Corse n'en inscrivent aucun.

Si l'on dépouille alors les statistiques dans le détail, un seul fait notable : la moyenne de l'emploi s'abaisse à trois auxiliaires par entreprise ; le pharmacien d'officine fabricant domine, qui doit se limiter à une ou deux spécialités, à une clientèle régionale et, le plus souvent, s'en remettre à un façonnier. Depuis une vingtaine d'années, le nombre de ces petits laboratoires va en s'amenuisant un peu partout, hormis dans quelques stations balnéaires du Centre et de la Côte d'Azur.

## EXPANSION ET DÉCENTRALISATION

### PROBLÈMES POSÉS

Qu'il s'agisse de la pharmacie, de la parachimie ou de la plupart des autres industries de transformation, il n'est plus besoin de démontrer que l'engorgement de la Région Parisienne a dépassé la cote d'alerte, que le déséquilibre entre la capitale et les autres régions ne cesse de s'accroître, d'année en année, depuis près d'un siècle. L'aménagement du territoire connaît un regain d'intérêt depuis dix ans : il a ses thèses et les faits à l'appui, ses doctrinaires et ses pionniers : il peut compter sur l'aide de l'Etat et de l'économie privée ; des organismes techniques et financiers ont été mis sur pied ; ils fonctionnent, dans l'esprit et dans le cadre, d'une législation propre.

Bien que « la route du succès », vers Paris, migration devenue chronique et considérée comme normale autrefois se soit ralentie, puis tarie, l'hémorragie n'est pas pour autant arrêtée, puisqu'aussi bien les produits de base et les laboratoires vivent actuellement sous le signe de l'expansion presque

<sup>1</sup> (176).

<sup>2</sup> (181).

partout en France, puisque leur croissance à Paris prend des allures d'une progression géométrique. Les pulsations de l'emploi en font foi. Que l'on rapproche cette courbe d'une autre, non moins descriptive, la tendance à la concentration des entreprises, qu'on tienne compte aussi du fait que, à proximité et même à plusieurs centaines de kilomètres, il est fait appel au façonnier parisien, on ne manque pas d'être intéressé par la décentralisation. Mais de là à tenter l'expérience !

## L'ENCOMBREMENT DE L'AGGLOMÉRATION PARISIENNE

Le chef d'entreprise a pourtant matière à réflexion lorsqu'il pèse le pour et le contre sur trois fronts : la conjoncture économique en général, celle de sa profession, le micro-climat de son établissement.

*Pour Paris* : les produits purs, la chimie lourde immobilisée en banlieue, le marché actif, une main-d'œuvre recrutée sans aléas et attachée à son genre de vie, les relations commerciales et administratives, les atouts scientifiques, les confrontations.

*Contre Paris* : les difficultés de tout ordre, causées par la circulation, aussi bien pour l'approvisionnement que pour la répartition, les migrations alternantes du personnel, ses repas, ses horaires, son logement ; raisons déjà suffisantes par elles-mêmes.

Le plus gros écueil demeure cependant, pour neuf laboratoires sur dix, l'exiguïté des locaux existants, la précarité des accès. Créés dans des quartiers anciens et demeurés sur des lieux inchangés, une vingtaine de laboratoires donnent sur des rues de moins de cinq mètres de large, trottoirs compris, voir sur une courette en impasse quasiment impraticable à tout véhicule. S'agrandir sur place, surélever ? impossibilité matérielle, d'autant plus qu'une cellule de fabrication tant soit peu importante ne se prête pas à n'importe quelle architecture. Gagner quelques mètres carrés, c'est quelquefois possible, grâce à la rationalisation du conditionnement ; l'exemple des laboratoires Oberlin<sup>1</sup> l'a démontré. Lors même que le technicien parvient à trouver une solution acceptable, une question surgit : le rendement accru et les débouchés envisagés couvriront-ils les investissements qu'entraîne l'acquisition du nouveau matériel ? Or, à qui se pose-t-elle, sinon en priorité aux petits ateliers et aux moyens ?

Les grands laboratoires, eux, avaient pris ou cru prendre toutes leurs précautions il y a une cinquantaine ou une trentaine d'années en se plaçant dans une banlieue encore à peine ou seulement à demi-urbanisée. Mais qui oserait reprocher à Haussmann d'avoir conçu Paris trop petit !

Maintenant, la fusion de deux ou trois établissements eux-mêmes antérieurement ramifiés aidant, la société, le groupe, ont à composer avec la multiplicité et le manque d'homogénéité des points de fabrication d'abord, avec leur dispersion géographique intra muros ensuite. Les exemples abondent qui ont entraîné une complète révision du planning. Ainsi :

— *Toraude* — siège : place de la Sorbonne — recherche, bactériologie : rue Vercingétorix — ampoules : rue Monsieur le Prince — tous produits, suppositoires notamment : à Montrouge — conditionnement, commercialisation à Malakoff.

— *Clin-Comar-Byla*, voisin de Toraude sur la rive gauche et axé, comme lui, sur la banlieue la plus proche ; siège : rue des Fossés-St-Jacques — produits divers à Gentilly et à Montrouge — biochimie à Massy et Chilly-Mazarin — alcaloïdes à Massy.

— *Midy*, partagé, comme nous l'avons vu, entre l'avenue de Wagram et le boulevard Bourdon à Neuilly : là les fabrications, ici les magasins et le laboratoire de contrôle.

Il ne faudrait surtout pas croire qu'il s'agit de cas extrêmes, et isolés : nous avons pu recenser plus de cinquante laboratoires dans une semblable situation, écartelés entre trois voire quatre et même sept immeubles différents. Inversement, très rares sont les unités, telle Romainville, regroupées et à l'aise au sein soit d'un parc, soit d'une zone industrielle. Quoi qu'il en soit, chaque intéressé doit raccorder au mieux chacun des rouages de son entreprise, les modifier, pour éviter une surcharge en manutentions et en transports extérieurs : transférer deux ou trois ateliers d'ampoules à quelques kilomètres aux fins

<sup>1</sup> (156).

de standardiser, éparpiller des fabrications secondaires, pour dégager celle du produit principal. Tout ceci paraît simple. Erreur, parce qu'à nous sommes dans Paris et qu'ici tout mètre carré gagné sous-entend un véritable tour de force.

## CONDITIONS FAVORABLES

Les décrets de septembre 1954, puis de juin 1955, renforcés par une ordonnance de janvier 1959, interdisent, dans la ligne de l'aménagement du territoire qu'ils codifient, toute création nouvelle et pratiquement tout agrandissement notable dans le département de la Seine. Les règlements d'urbanisme se sont fait également très stricts pour la Seine-et-Oise et pour une grande partie du district. Ajoutez à ceci que la Défense Nationale est peu soucieuse de laisser subsister, au sein d'un objectif n° 1, des industries vitales pour l'Armée et pour la Nation. En résumé, si l'on désire s'agrandir, il faut partir. Alors la législation prévoit des avantages substantiels : prêts, bonification d'intérêts, aménagements fiscaux, zones industrielles, facilités de recrutement en personnel<sup>1</sup>. Des programmes régionaux sont ou seront dressés. Pour préluder à la future géographie économique de la France, des décentralisations spectaculaires, réussies, sont chaque année enregistrées : à Flins, Rennes, Le Mans, Reims, Châlons-sur-Marne, Orléans et dans bien d'autres cités moins importantes. Il semble que la pharmacie n'ait plus qu'à lever le petit doigt. Non point. D'expérience, l'industrialisation décentralisée ne pas va sans poser à son tour d'autres problèmes. Avant de rechercher le coût théorique du mètre carré construit par emploi créé, ceci aux fins d'étudier une conjoncture à long terme, peut-être convient-il, dans le domaine qui est ici le nôtre, de nous pencher sur quelques cas concrets.

## INITIATIVES INDIVIDUELLES

*Premiers départs.* — Quelques laboratoires n'ont pas attendu les récentes mesures pour desserrer l'étau, pour gagner la province bien au-delà de la zone d'urbanisme de Paris, présente ou future. Ils l'ont fait tantôt de leur propre chef, tantôt à l'instigation des Autorités Militaires :

— en 1938, Bruneau « tourne à plein » à Boulogne-sur-Seine. Ses projets : de nouvelles cellules de fabrication, une chaîne de conditionnement supplémentaire à usage de comprimés, de suppositoires et de pommades, plus spécialement l'apprêt des cordes catgut, ligatures de plus en plus utilisées par les chirurgiens parce que se résorbant dans l'organisme. Monté à la veille de la guerre, l'établissement passera de 25 ouvriers à la Libération, à 125 en 1956, plus encore aujourd'hui. Les lieux : *Nogent-le-Rotrou*, dans le Perche, sur la route Paris-Le Mans, à deux heures de trajet de Boulogne. L'abattoir local subira les transformations indispensables et sera équipé pour vider, laver et gratter les boyaux, séchés à raison de 50.000 cordes à la fois<sup>2</sup> ;

— en 1939, Roussel-Uclaf fait l'acquisition, à *Vertolaye*, dans le Puy-de-Dôme, des terrains et des bâtiments des « Tissages d'Auvergne », situés non loin d'Ambert, dans la Vallée de la Dore. Le site est favorable : un secteur de repli de la Défense Nationale, de l'énergie électrique, de l'eau. La main-d'œuvre toutefois doit être transférée de Paris, le village n'ayant pas plus de 700 habitants et l'arrondissement d'Ambert se dépeuplant régulièrement depuis 1900. Aujourd'hui, l'usine, équipée dans le cadre de l'Aménagement du Territoire, occupe une surface de 40.000 m<sup>2</sup>, dont 15.000 bâtis, consomme chaque année 5.000 t de charbon et surtout 2.000.000 m<sup>3</sup> d'eau qu'une station de pompage tire d'un affluent de la Dore. Vertolaye est essentiellement une usine d'appoinf. Elle ne dispose pas de l'autonomie financière et les 40.000 t de produits chimiques pharmaceutiques, semi-finis ou finis qu'elle traite chaque année sont acheminés par la route vers Romainville. Ils y retournent pour être commercialisés après avoir effectué un va-et-vient de plus de 800 km. Depuis 1949, la main-d'œuvre supplémentaire a été partiellement recrutée dans la vallée de la Dore, d'Arlane à Courpière, sur une distance d'environ 50 km. Car les effectifs se sont gonflés, passant de 100 en 1946 à 750 en 1957. Bientôt Vertolaye franchira probablement le cap du millier. Enfin, l'entreprise se charge elle-même de former sur place le personnel de maîtrise ;

<sup>1</sup> (11).

<sup>2</sup> (168).

— avant la guerre, par conséquent, et immédiatement après cette dernière, durant la période de reconstruction, une dizaine de laboratoires avaient déjà, à l'exemple des précédents, jeté un pont entre Paris et quelques villes de l'Ouest ou du Sud-Ouest.

*Deux tendances.* — Pour suivre de plus près la genèse du mouvement, encore faut-il faire la part entre deux solutions : à proximité de Paris ou dans un rayon de 200 à 300 km, le bond hardi de l'Uclaf vers l'Auvergne, puis vers Lyon ne semblant devoir plus se produire, du moins et sauf exception, jusqu'à ce jour.

\* Suivons la migration de Labaz jusqu'à *Villeparisis*. Société créée en 1947, belge par ses origines, ce laboratoire s'installe en 1949 à Boulogne-sur-Seine. Comme Bruneau, mais douze ans plus tard, il ne peut s'agrandir, se trouvant en zone résidentielle. Les services de la Reconstruction et de l'Urbanisme ayant proposé Beauvais, Labaz préfère finalement Villeparisis, sur la route de Meaux, où l'on bénéficie de bâtiments industriels préexistants. A la suite de ce déplacement, en 1952, Boulogne est abandonné. Quelle est la situation sur place : d'abord une grosse perturbation dans le recrutement, la banlieue n'offrant que du personnel non spécialisé, quelques conditionneuses. Pour héberger ses cadres, ses techniciens, son secrétariat, la société s'est vue dans l'obligation de construire dix logements, financer le transfert de quarante personnes, c'est-à-dire, d'un dixième du personnel actuel. En 1952, aucune limitation n'interdisait à Villeparisis l'édification de nouveaux locaux, si bien qu'il fut procédé à l'achat de 15.000 m<sup>2</sup> de terrain en vue d'agrandissements ultérieurs.

Le temps passe, les décrets d'urbanisme entrent en vigueur et toutes perspectives coupées au début de l'année 1954, le laboratoire, s'il veut réaliser son programme, devra se résigner à une seconde migration. Or, il juge essentiel, sur un plan strictement pharmaceutique, de conserver magasins et ateliers dans la Région Parisienne, seule pratique pour coordonner les opérations de distribution. Il semble qu'il y ait là une impasse et que les prévisions à moyen terme en matière d'implantation aient été démenties par la croissance des zones périphériques, jusqu'à trente kilomètres au moins du centre de Paris. Combien de décentralisés sont-ils ou seront-ils bientôt placés devant la même expectative ?

Deux autres départs, partiels comme celui de Roussel, sont contemporains. Il s'agit de Choay à Maromme et de Midy à Evreux, c'est-à-dire de deux villes de la Haute-Normandie, distantes d'une centaine de kilomètres de Paris.

\* Axé sur l'opothérapie depuis 1911, Choay s'est vu contraint de désencombrer à plusieurs reprises, notamment après 1954, son siège, situé rue Théophile-Gautier dans le 16<sup>e</sup> arrondissement. Mais, pour les mêmes raisons que précédemment : exiguïté des locaux et production en hausse, ses deux laboratoires de Montrouge et de Malakoff se révélèrent incapables de supporter cette surcharge. Une première tentative, à Massy-Palaiseau, échoua, les bâtiments ne couvrant que 3.000 m<sup>2</sup>. Même en doublant la surface disponible par une surélévation d'un étage, l'emploi eut été limité à 300 personnes ; peut-être eut-on pu atteindre 350 avec une chaîne de conditionnement supplémentaire. Le même problème, au mieux, se serait posé à nouveau quatre années plus tard. Plusieurs régions étaient alors en ligne, lançant des appels d'offre, dont Montpellier et Poitiers ; Choay prospecte seul. Son objectif : la Basse-Seine, voie d'eau permettant le ravitaillement direct en glandes importées et disposant au surplus d'entrepôts frigorifiques sur place. Ajouter à cela une main-d'œuvre assez abondante, la proximité des agglomérations Havraise et Rouennaise, la faculté de déconcentrer, de construire à nouveau, de supprimer un façonnier : *Maromme* l'emporte. Progressivement, avec du matériel neuf, toute la production y sera rassemblée, laissant à Malakoff l'expérimentation et à Montrouge la recherche.

\* Quels critères ont présidé à la décentralisation de Midy ? Plus que le partage entre l'avenue de Wagram et le boulevard Bourdon à Neuilly, c'est bien, à production égale, là encore, l'occupation de tous les mètres carrés disponibles, jointe à une impossibilité matérielle d'agrandir comme de surélever, qui incite au transfert. Persuadé de la nécessité de s'éloigner de l'Etoile pour accroître la production, tout en demeurant au plus près de son plus gros marché, du centre distributeur et des fournisseurs du conditionnement, Midy cherche à composer : les issues Ouest de la Capitale lui conviennent, mais une implantation à Trappes, aboutissement d'une autoroute, lui est refusée. Il poursuit ses recherches personnellement, toujours à l'Ouest de Paris. Aux portes d'Evreux, le laboratoire peut s'installer dans des conditions remarquables et réaliser une usine ultra-moderne, comportant l'application des plus récentes idées aussi bien du point de vue architectural, que sur tous les plans techniques, avec l'avantage d'un terrain de 140.000 m<sup>2</sup> réservé à cet effet en zone industrielle, avec une route nationale en bordure, une voie ferrée importante à proximité, de l'eau en abondance, l'énergie ; un écueil toutefois, l'amenée du gaz sur une distance de 800 mètres. Les problèmes d'ordre matériel étant résolus, une question essentielle reste à régler : celle de la main-d'œuvre.

Qu'il en résulte une compétition sur la place, c'est normal. Mais, si un des objectifs est atteint, à savoir dégager une usine de Paris, le second : coup de frein à la surpopulation de la Capitale, est mort-né, sauf pour les cadres, plus enclins à se dépayser.

Nous avons touché là un des points faibles de la décentralisation industrielle ; il vaudrait mieux dire, d'ailleurs, d'industrialisation décentralisée. Ne jouons pas sur les mots, une dizaine de laboratoires ont bénéficié d'un climat ; quelques centaines d'hommes au plus, en quelques années, ont préféré s'aérer. Durant ce temps, l'agglomération s'accroissait de quelques centaines de mille, par excédent des naissances sur les décès, certes, mais aussi par immigration.

## APPELS D'OFFRE

Il en est fait chaque jour, par la voie de l'information générale ou spécialisée, par celle des Comités d'expansion, habilités et agissant, dans chaque département. Deux villes universitaires, par là mieux placées que d'autre, Poitiers et Montpellier ont exposé à la pharmacie les avantages que présentaient leurs régions respectives aux laboratoires désireux de s'y installer. *Montpellier*, par exemple, divisant le Languedoc en deux secteurs, Sète-Frontignan à l'Ouest et Montpellier-Lunel à l'Est, fait ressortir <sup>1</sup> :

- l'équipement scientifique et technique : Faculté de Pharmacie autonome, Institut de Pharmacie Industrielle, toutes autres branches de l'Enseignement Supérieur, 17 centres d'apprentissage ;
- les conditions naturelles : terrains, ressources hydrologiques, aménagement du Bas-Rhône ;
- voies de communications rapides, par fer et par route, débouchés portuaires, à Sète ou à Port-Vendres, vers la Méditerranée, l'Orient, l'Afrique ;
- hydrocarbures à Frontignan, charbon à Graissessac et à Alès, énergie électrique sous tension de 150.000 et 60.000 volts ;
- main-d'œuvre de conditionnement et de préparation, de maîtrise disponible sur place, dans l'immédiat, en majorité féminine ;
- terrains industriels, aménagés en zones en bordure d'une route à grand trafic, à proximité de centres urbains : Nîmes, Lunel, Montpellier, Sète principalement ;
- tourisme, stations balnéaires.

Il ne semble pas que le Languedoc, excentrique par rapport aux laboratoires susceptibles d'être attirés hors de Paris et, au surplus situé à près de 800 km de cette ville, ait fait ou doive faire l'objet de projets de transferts considérables <sup>2</sup>. Les offres ne manquent pas, qui proviennent de régions beaucoup moins éloignées des pôles de la pharmacie. Seront-elles entendues, surtout celles des pays sous-développés ou menacés de chômage, zones « critiques » ou « de conversion » ? Mais, c'est un fait : il y a des provinces qui attirent et d'autres qui demeurent le « pôle répulsif ». Pas l'Auvergne toutefois, dans le cas de la pharmacie !

## FACTEURS DE LOCALISATION

Les données essentielles de la géographie et de l'économie ont été en définitive, c'est indéniable, pareillement bousculées. La mobilité de la pharmacie et les impératifs de son expansion ont relégué au second plan des considérations telles que les agents naturels, et les relations industrielles se sont nouées à l'échelon national beaucoup plus que sur le plan régional. Devra-t-on revenir en arrière ou, mieux, reconsidérer la carte des laboratoires, en les adaptant aux nouvelles conceptions de l'espace économique ?

*La matière première* intervient peu et ne pèse pas lourd dans la balance, lorsqu'il s'agit de spécia-

<sup>1</sup> (195).

<sup>2</sup> Actuellement, en cours, l'installation à Montpellier, du laboratoire d'essai et de vérification des spécialités.

lités, fabriquées à petites doses et très élaborées. Il en va différemment pour les entreprises intégrées, pour lesquelles le tonnage compte, au stade du produit de base, et la quantité, à celui de la transformation finale. Ces multiplicateurs alourdissent de plus en plus les principales unités, celles sur lesquelles justement porte actuellement, et portera de plus en plus, l'effort d'industrialisation. Il sera de moins en moins question de les transférer, bien que cela soit encore possible au sein de la même entreprise. Certaines indications du passé et de l'actualité montrent que l'on a toujours intérêt à prendre en considération un centre d'approvisionnement rapide et régulier, lorsque cela est possible : points d'arrivée des importations ; zones de culture des plantes médicinales, abattoirs à fort débit, complexe chimique riche en réactifs, solvants et composés organiques.

L'énergie, de plus en plus souple : mazout, gaz naturel irriguant une grande partie du territoire, électricité haute tension, ne peut soulever de problèmes que dans le détail, localement : conduites d'amenée, abaissement de la tension, surcharges. La question de l'eau paraît autrement inquiétante dans les agglomérations. Sa recherche : un souci permanent pour la plupart des usines chimiques et galéniques. Il s'y ajoute, négativement, l'évacuation des eaux résiduaires. Dans un même ordre d'idées, la pollution de l'atmosphère et la protection civile contre l'incendie exigent de prendre des mesures de précaution ou exclueront plus tard des emplacements ou des sites favorables. Les zones industrielles, créées un peu partout, permettent de lever cette hypothèque.

Le raccordement au réseau ferré n'est pas toujours indispensable, il doit cependant rendre beaucoup de services en évitant les doubles manutentions auxquels sont contraints, dans les banlieues hypertrophiées, les établissements ayant plusieurs points de fabrication dispersés. C'est ici que la route, par le camion, prend sa revanche. Encore faut-il que les accès soient facilités et la circulation peu encombrée. Les nœuds de communication sont, pour la distribution, tout particulièrement désignés. Et il ne manque pas, en France, de belles plateformes autres que Paris ou Lyon. Le marché pèsera donc dans les deux sens, allègement de la répartition et renforcement de la centralisation.

Pour la grande majorité des laboratoires, les plus légers, les moins liés au complexe polymorphe des fournisseurs et des clients, ces facteurs peuvent orienter le pharmacien, peser sur ses décisions. Car, de l'homme seul, du chef d'entreprise a très souvent dépendu autrefois le maintien sur place, le déplacement, le choix des locaux pour le laboratoire embryonnaire. Il faut prendre, géographiquement, la réalité, telle qu'elle résulte de cinquante années d'initiatives individuelles. Désormais toute amélioration suppose une étude d'implantation préalable.



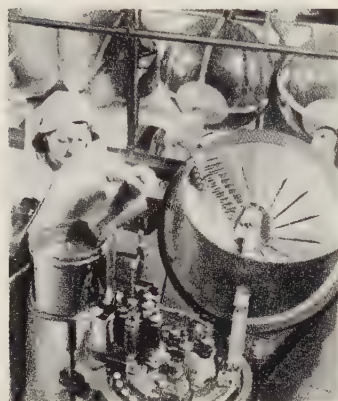






Maurice Lelais : La pharmacie Midy à Douai, pendant la Révolution française

*De Douai... à Paris*



Paris, avenue de Wagram, machine à remplir les cachets

*et à Evreux...*

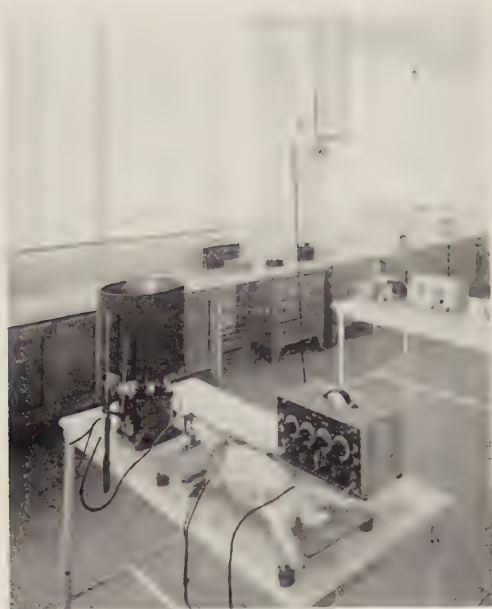
*les laboratoires Midy*

Evreux : Perspective intérieure



Evreux : Le chantier, vue d'ensemble





Centre Nicolas Grillet  
Un des laboratoires de pharmacologie expérimentale

Photo Draeger

## *Recherche*



Le Centre de Recherches Pharmaceutiques  
Nicolas Grillet (Rhône-Poulenc-Vitry-sur-Seine)

Cliché Le Photothèque



## *Contrôle*

Laboratoire d'analyses chez Roche, à Fontenay-sous-Bois

Photo Roche



Rhône-Poulenc  
Specia à  
Maisons-Alfort :  
Conditionnement  
des antibiotiques

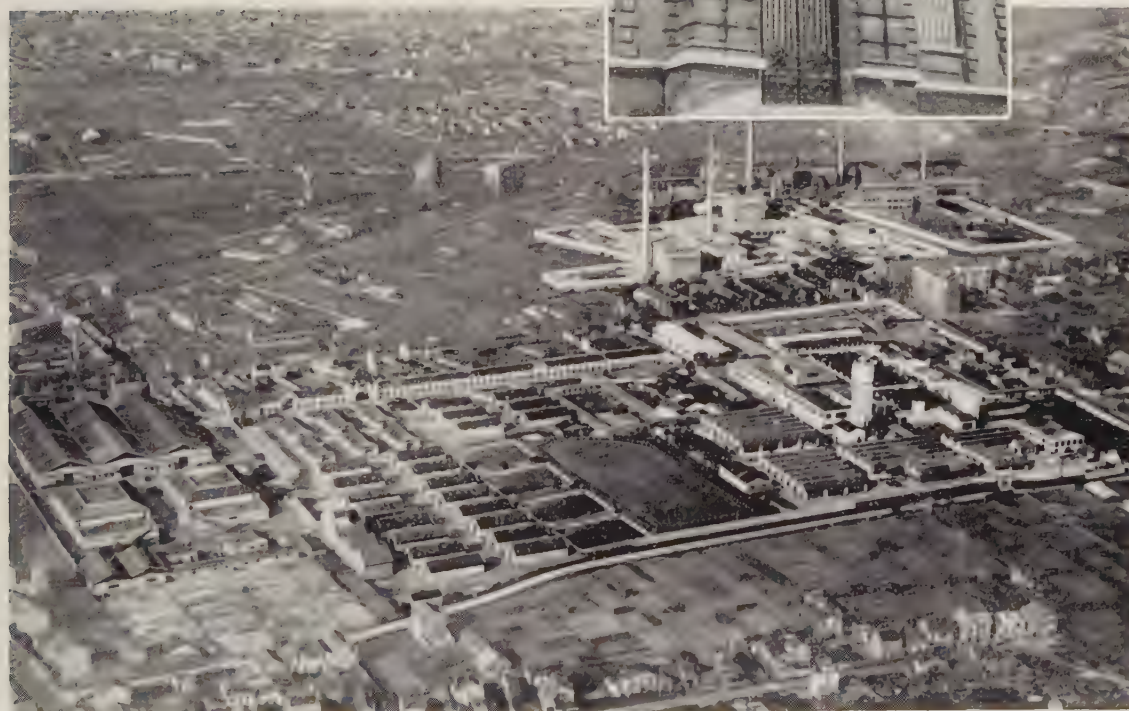
Cliché  
Rhône-Poulenc

*Usines et Laboratoires à Paris*



Fronton de l'Institut Pasteur

Cliché Gerep



Roussel-Uclaf :  
Complexe  
industriel  
de Romainville

Cliché Roussel-Uclaf



Fabrication des comprimés d'Aspirine

Cliché Rhône-Poulenc

*Rhône-Poulenc à Lyon -  
Usine Specia de Saint-Fons*

Conditionnement automatique du sirop de Phénergan

Cliché Rhône-Poulenc



QUATRIÈME PARTIE

RÉPARTITION ET COMMERCE DES  
PRODUITS PHARMACEUTIQUES



## CHAPITRE XI

# LA DISTRIBUTION DES MÉDICAMENTS EN FRANCE

Tout produit peut être destiné soit à la consommation nationale, soit à l'ensemble de l'humanité. Il s'inscrit alors dans le cadre de nos relations extérieures, pour lesquelles d'ailleurs les données varient selon les pays : Zone franc, Etranger et, dernier venu, Marché Commun Européen. Avant de mesurer la capacité d'exportation de l'industrie pharmaceutique et de supputer ses chances face à ses partenaires d'Outre-Atlantique ou d'Outre-Rhin, il convient d'abord de distraire la part de la France qui absorbe actuellement plus de 80 % de la production. Envoyer régulièrement ou de toute urgence de la streptomycine ou de la quinine aux Indes, à Brazzaville ou dans la Cordillère des Andes, ne doit pas nous faire perdre de vue un problème quotidien et tellement normal à nos yeux qu'il passe inaperçu. Il consiste à répartir tous les remèdes, dont on peut disposer sur l'ensemble du territoire de la France, dans un espace pharmaceutique donné, grâce à une circulation intense et coordonnée de millions de petites boîtes, grâce à cette antenne que représente au bourg ou dans un quartier de Paris, une des 14.500 officines.

## CONDITIONS DU MARCHÉ

Deux règles doivent être d'abord rappelées, parce qu'elles subordonnent l'économie au social et aux conditions biologiques : « la clientèle ne dépend pas entièrement du pouvoir d'achat du public <sup>1</sup> » — le médicament, prioritaire par définition, est toujours destiné à un malade.

Etant admis une fois pour toutes, en application de ces principes, que la distribution est affaire de spécialistes et que la surveillance en incombe à des pharmaciens, convaincus d'autre part que l'industrie, reconstituée depuis la Libération, peut satisfaire toutes les demandes de son propre chef ou en important les matières premières, connaissant enfin la place du budget médical dans celui des familles ainsi que la politique des prix, nous devons encore établir la liaison entre le remède lui-même et ses utilisateurs : évolution des thérapeutiques, attitude du médecin et du malade, information sur les spécialités nouvelles.

Chaque laboratoire suit ces questions de très près, selon ses propres besoins et le jeu de la concurrence, et tient ses renseignements pour confidentiels. Les études prévisionnelles, enquêtes et sondages

<sup>1</sup> (207).

publiés ne peuvent nous donner, et c'est d'ailleurs leur seul objectif, que des indications très générales et partielles, indiquant toutefois des tendances. Elles proviennent tantôt des grossistes, tantôt du dépouillement des fiches de la Sécurité Sociale. Bien que cette dernière ne tienne pas dans ses mains la totalité du marché, elle serre cependant la vérité de très près.

## A vingt ans de distance

Quelle que soit son origine, plante médicinale, biochimie ou synthèse-organique ou sa forme, ampoule injectable ou buvable, aucun produit pharmaceutique ne peut prétendre, avons-nous maintes fois répété, ne peut garder la tête de liste. Cela tient à deux facteurs essentiels : le surclassement, conséquence du progrès scientifique, une certaine « vogue » auprès du corps médical pour tout ce qui est soumis à sa prescription, du grand public pour le reste.

Il a été donné, à cette intention et pour fixer les idées, une liste des médicaments les plus demandés à deux époques différentes <sup>1</sup>. La voici, confirmée par les carnets des laboratoires, qui ne comprennent que de 5 à 20 % de spécialités âgées de plus de cinq ans :

- En 1934 — Kalmine, sirop des Vosges, Hémostyl, Extraits Choay, ferments lactiques, Formo-carbine, Quintonine, Gardénal, aspirine, dépuratifs.
- En 1954 — Antibiotiques, Vitamine B12, sulfamides associés, fortifiants, antihistaminiques, hormones sexuelles, cortisone, tranquillisants, soporifiques (gardénal), aspirine, chacun sous sa marque.

Autres temps, autres moyens, autres résultats. Que de noms de thérapeutiques centrales ou particulières, ignorées des Français avant 1939 bien que découvertes, et aujourd'hui sur toutes les bouches dès qu'une affection se déclare. Effets d'une éducation et de la vulgarisation.

Il serait intéressant aussi de comparer la place de chaque catégorie de produits, tenue par ces derniers dans le chiffre d'affaires des officines. En 1958, « le Pharmacien de France » a donné une ventilation moyenne portant sur treize rubriques : les spécialités y figurent pour un peu plus de 70 %, les préparations magistrales pour moins de 2 %, les pansements et accessoires pour 6 %, la parfumerie pour plus de 5 %. Une autre enquête effectuée en 1954 <sup>2</sup> et relative à 300 pharmacies, accordait un avantage beaucoup plus marqué aux deux premières, avec 77 % et 7 % du total. La poussée des spécialités est, de toute évidence, le fait le plus remarquable et elle s'est accentuée encore depuis une dizaine d'années. Il ne faut cependant pas attribuer aux pourcentages une valeur par trop absolue ; une campagne, déclanchée dans le Nord par les organismes professionnels de cette région il y a quelques années en faveur de la préparation magistrale a pu faire regagner à cet acte jusqu'à 10 % et même 12 % du chiffre d'affaires. En Allemagne et aux Etats-Unis, pays qui ont, comme la France, largement adopté le médicament conditionné au préalable, il atteint parfois des taux de 20 % et même de 35 %. Nous aurons d'ailleurs l'occasion, en observant les officines, d'enregistrer géographiquement des variations assez sensibles, le débit maximum des spécialités étant porté, dans plusieurs quartiers parisiens, à 90 % et même 95 % des ventes. Malheureusement, les éléments anciens, permettant de remonter comme précédemment de vingt ans en arrière, font généralement défaut. Ceux que nous avons pu recueillir dans une petite ville de l'Est de la France d'une part et à Paris d'autre part, auprès de pharmaciens installés depuis 1920, marqueraient ainsi les positions respectives.

|          | Spécialités | Préparations | Accessoires | Autres produits |
|----------|-------------|--------------|-------------|-----------------|
| Province | 65 %        | 25 %         | 5 %         | 5 %             |
| Paris    | 70 %        | 10 %         | 7 %         | 13 %            |

Une autre manière d'aborder le marché : ranger les médicaments les plus usités selon leur nature et le mode d'administration. Une enquête du « Concours Médical » nous en donne quelque idée. Elle accorde 8 % aux sinapismes et révulsifs, 7 % aux potions, 15 % aux sirops, 19 % seulement aux cachets et aux comprimés, 28 % aux antibiotiques. Il faudrait disposer d'autres termes de comparaison, d'une classification plus précise, pour que chaque catégorie puisse être mise à sa véritable place, qui se traduit d'ailleurs par la progression des comprimés, des ampoules et des suppositoires.

<sup>1</sup> (207).

<sup>2</sup> (52).

## Médecins et malades

Aujourd'hui l'industriel de la pharmacie va faire le siège du praticien jusque dans les campagnes, lui disant *scripte secundum artem* constatait Ch. Lauriot il y a quelques années<sup>1</sup>. Et d'ajouter : « l'industrialisation du médicament a valu au médecin prescripteur toutes sortes de sujets de contentement » : gain de temps sur la formule, fabrication de remèdes « nobles » et essentiels inspirant une entière confiance et assurant une sécurité d'administration que l'officine ne pouvait seule lui apporter. Que demande aussi le corps médical, sinon une variété des compositions, une souplesse des doses, une gamme étendue de formes. Il attend, et c'est là une de ses grosses préoccupations, d'autres nouveautés qui lui permettront d'améliorer les traitements ; son crédit, il l'accordera de préférence aux laboratoires poussant activement les recherches, de réputation solidement établie et cherchant à forcer l'avenir.

Le malade réagit différemment, selon les classes sociales, selon les régions et naturellement, en fonction de l'affection dont il souffre, devant les médicaments qui lui sont ordonnés ou qu'il choisit, seul ou guidé par le pharmacien. L'enquête du « Concours Médical » observe curieusement que 60 % seulement des malades jugent la quantité suffisante, la Région Parisienne (50 %) étant beaucoup plus sceptique que la Province et notamment le Nord-Est (80 %). La clientèle est par ailleurs assez largement au courant de l'évolution des thérapeutiques.

### Faire connaître le médicament

Une fois de plus, l'ordonnance de février 1959 a attiré l'attention sur la publicité, dans le but de l'endiguer d'une part, de lui conserver ou de lui rendre son véritable caractère. Mais le principe demeure tel que l'a énoncé Penciolli<sup>2</sup>.

#### L'esprit :

- sauvegarder la santé publique ;
- tenir le médecin au courant de tous les nouveaux remèdes ;
- éclairer et non drainer la clientèle ;
- inspirer confiance.

#### La lettre :

- avant 1939, pas de frein, recours à la presse, à l'affichage, au prospectus à domicile, à la radiodiffusion, cadeaux à l'usage du corps médical ;
- en 1941, entrée en vigueur du statut de la pharmacie et limitation de la publicité, confirmée en 1946, puis par le code de 1953 ;
- liberté dans le domaine scientifique, strictement : caractère du produit, travaux, résultat, échantillon gratuit à l'appui ;
- assez grande latitude à l'égard des praticiens sous la condition expresse de ne pas leur accorder d'avantages particuliers ;
- ne pas influencer le grand public, en décrivant les symptômes, en présentant le remède comme infaillible. En vue d'assurer cette protection toute publicité est interdite pour les produits qui combattent les fléaux sociaux, les affections pestilentiennes, les maladies graves ou qui sont employés lors des interventions chirurgicales. De surcroît, en toute autre circonstance, le fabricant est placé devant un dilemme ou le remboursement par la sécurité Sociale ou la publicité, les deux éventualités étant incompatibles. Un point acquis : depuis 1954 toute la pastillerie a été exclue des prestations. Une évolution de plus en plus marquée : des produits autrefois délivrés sur ordonnance sont passés dans le secteur libre ; tels, l'aspirine et la solutricine. Il en est de même pour quantités de remèdes contre la constipation, les insomnies, les rhumatismes, le rhume, les plaies superficielles, et qui s'adressent à des affections très générales, variant selon les milieux et les saisons.

<sup>1</sup> (207).

<sup>1</sup> (68).

### Méthodes et moyens :

- il convient d'atteindre à la fois, et différemment médecin et client, puisque ce dernier est susceptible, dans certaines occasions, d'acheter sans prescription magistrale ;
- le visiteur médical, profession née de la publicité se rend auprès des praticiens pour leur présenter les nouveaux médicaments. Devant développer des arguments scientifiques, il sera spécialement formé à cet effet et fera l'objet d'une qualification. Ce représentant n'a d'ailleurs pas toujours la tâche facile : multiplication des produits similaires, variation des besoins selon les régions, élongation des itinéraires, liés aux horaires des consultations entraînant de gros frais de déplacement, attitude enfin des médecins à leur égard. On admet une fréquence de trois à quatre visites par jour, une centaine par mois tout au plus. Pour l'ensemble de la France, avec une périodicité de six mois, entre chaque passage, cela représente une trentaine de visiteurs au minimum par laboratoire. Peu d'entre eux peuvent se permettre un tel luxe en personnel, qui absorberait à lui seul plus de la moitié du budget publicitaire. La plupart des entreprises sont donc conduites à se regrouper et à agir en commun ; seules les plus importantes disposent d'un service propre, spécialisé. Pour les unes comme pour les autres, une forme, très largement et abondamment utilisée : les imprimés, lettres ou encarts.
- Dans les limites actuellement permises, les moyens mis en œuvre à l'égard de la clientèle, principalement féminine, puisent à plusieurs sources. Si le prospectus paraît avoir fait son temps et si la radio s'est tue, il reste la presse, l'affichage, encore assez rare, les caravanes itinérantes, l'espace aérien au besoin, les vitrines des officines beaucoup plus généralement. Un test : avant 1939, un tiers des insertions dans les journaux et périodiques à gros tirage, vantaient un produit pharmaceutique, il n'y en a plus désormais qu'une sur vingt-cinq.

Le rendement paraît assez inégal et fort souvent disproportionné par rapport à l'effort fourni. Une enquête effectuée sur une revue professionnelle tirant à 20.000 exemplaires a donné l'indication suivante : un médecin sur dix répond au questionnaire ; son verdict : une offre groupée, sur dix, retient l'attention. Devant certaines exagérations, à telle enseigne qu'on a vu jusqu'à vingt-cinq encarts et une dizaine de lettres dans le même courrier, que la présentation illustrée l'emporte sur le fonds scientifique, il faut dire que : « les médecins ont souvent reproché aux laboratoires de consacrer à la publicité des sommes trop importantes qui devraient être destinées à la recherche <sup>1</sup> ».

Mais nous sommes au siècle du « marketing », des études prévisionnelles, et le progrès technique vise aussi bien les études de conjoncture que les découvertes thérapeutiques.

## DU LABORATOIRE AU DÉTAILLANT

Fébrile en période d'épidémie et toujours bien remplie, la journée d'un répartiteur parisien, placé à la tête d'une entreprise importante, réunissant près d'un demi-millier d'employés, a été récemment évoquée en ces termes <sup>2</sup> :

- délivrer 200.000 unités de spécialités, effectuer une rentrée équivalente, c'est-à-dire manipuler au total plus de 400.000 boîtes, tubes, flacons et sachets ;
- expédier 5.000 caisses aux officines ;
- faire parcourir 5.000 km à 70 véhicules automobiles, chargés de 35 tonnes de marchandises ;
- répondre à 1.500 appels téléphoniques.

On serait tenté de lancer des comparaisons hâtives, d'assimiler ce service d'approvisionnement à celui d'autres négoce, par exemple des maisons d'alimentation à succursales multiples. Ce n'est pas tellement inexact, jusqu'à un certain point et l'on a, de part et d'autre, recours à une semblable rationalisation dans les méthodes. Mais la pharmacie y ajoute un double impératif, qui prend le relai de la production :

- la santé publique exige que le médicament prescrit et non un autre parvienne à temps ;

<sup>1</sup> (207).

<sup>2</sup> (177).

— le contrôle demeure aussi strict : non seulement un diplômé responsable doit se trouver à la tête de l'établissement (ou une majorité dans le cas des sociétés), mais encore un pharmacien supplémentaire est imposé si l'emploi comporte de 50 à 100 ouvriers, un autre enfin par tranche de 100 personnes au-delà de la première centaine. Les magasins et dépôts de conditionnés n'échappent pas à la règle, avec un pharmacien pour 100 manutentionnaires.

Plaçons-nous maintenant à l'autre extrémité du réseau. Nous sommes bien loin de l'époque, pourtant pas si lointaine, où le détaillant recevait encore, en province, vers 1930-1935, deux ou trois paniers par semaine, quelques colis postaux pour les urgences, beaucoup de droguerie, un cadre d'eaux minérales tous les semestres. La camionnette effectue aujourd'hui une, sinon plusieurs livraisons quotidiennes, même en pleine campagne, hiver, en montagne, été comme hiver. Rôle ingrat que celui de l'intermédiaire, si souvent discuté et parfois non sans raisons. Mais, à moins de proposer mieux, seule la vente en gros, bien comprise, permet l'industrialisation de la production, car elle apporte la stabilité dans la distribution et l'approvisionnement ainsi que des moyens d'investigation pour les études de marché et les prévisions conjoncturelles.

## Quelques normes

Le principe, biologique et géographique, s'énonce ainsi : faire parvenir à tout pharmacien, à tout établissement hospitalier, éventuellement à un médecin, un des 20.000 médicaments. Ceci : quelle que soit l'heure, la saison, les difficultés du transport, que le produit soit rarement prescrit ou nouveau, que sa conservation implique des soins particuliers, comme le gamma-globuline ou le vaccin anti-poliomyélique.

Trois conditions à remplir, pour assurer la qualité du service :

— *surveillance continue du roulement* ; ce qui revient à dire, pour un grand établissement capable de satisfaire toutes les demandes, disposer de près de 200.000 cases correspondant aux formes de conditionnement et aux doses les plus variées ; c'est ici que l'on apprécie le mieux la réduction des volumes et l'amélioration de la présentation des inscriptions ; en outre chaque case est le siège d'un mouvement perpétuel, disproportionné, depuis le tube de quelques dizaines de grammes et débité à l'unité jusqu'aux bonbonnes d'acide de 50 litres, jusqu'aux fûts. Premier test pour le personnel : la précision, le coup d'œil, la mémoire, même au besoin, la force ;

— *rapidité* ; entre le moment où l'appel téléphonique est enregistré et la livraison effectuée, le *délai maximum* n'excède 24 heures que pour de rares officines situées aux extrémités du rayon d'action d'un dépôt, le plus souvent la demi-journée doit suffire ; dans la région parisienne, l'opération peut se renouveler deux, trois ou quatre fois dans la journée. Deuxième test : agilité manuelle et élimination des manœuvres inutiles ;

— *conformité de l'exécution* des commandes, toute erreur, qui se répercute chez le détaillant par un retard, pouvant être sinon fatale, du moins préjudiciable à un malade ; contrôle d'autant plus lourd que cinq ou six employés différents ont manipulé chaque produit entre sa réception du laboratoire et son acheminement. Troisième test : de l'attention et, pour les vérificateurs, des connaissances, en matière de noms de médicaments, qui atteignent les dimensions d'un dictionnaire.

Tout dépend aussi des méthodes, de la valeur de l'infrastructure dactylographique, mécano-graphique et électro-comptable.

## Moyens de transport

« Les produits hautement transformés peuvent atteindre des prix de transport élevés. »  
M. Sorre<sup>1</sup>.

On a pu comparer le dépôt d'un grossiste à une gare de triage fonctionnant avec une précision d'horlogerie, sans interruption, jouant sur un stock correspondant à une consommation normale de 30 à 40 jours. La grippe asiatique en a fourni la preuve, qui n'a pas eu raison des répartiteurs à la fin de l'année 1957, après avoir abattu jusqu'à 30 % de leur personnel ! Par accélération des livraisons, le détaillant

<sup>1</sup> (73).

s'est déchargé aussi d'une partie de ses propres stocks, s'en remettant à son fournisseur. Le bon fonctionnement du système repose finalement sur le mode d'acheminement. Nous l'avons connu encore rigide, vers 1920-1930, alors que le pharmacien attendait impatiemment les paniers en osier bi-hebdomadaires, expédiés par fer et livrés par une voiture hippomobile, ceci à moins de 200 km de la capitale ! Aujourd'hui : la rotation d'une camionnette rapide suffit, qui parcourt quotidiennement l'ensemble d'un secteur à faible rayon d'action.

La route, seule, a permis cette souplesse dans la distribution désormais possible par petites quantités et, relativement, peu coûteuse, qu'exige le médicament moderne. Le tableau du parc automobile de l'Office Commercial Pharmaceutique constitue un exemple édifiant si l'on réfléchit que chaque véhicule assure en Province un parcours journalier moyen de 150 km à partir d'un dépôt, ce qui lui permet de toucher une quarantaine d'officines, le tout avec une vingtaine de litres de carburants, tandis qu'à Paris, malgré les difficultés de la circulation et du stationnement, la même voiture franchit plus de 80 km, coupés de 35 arrêts pour effectuer le déchargement. Que reste-t-il alors aux autres moyens de transport ?

Le chemin de fer n'en est pas complètement délaissé pour autant. Evidemment la route lui a enlevé la quasi-totalité de la clientèle des détaillants. Une partie appréciable même des livraisons directes des laboratoires d'une part, des répartiteurs d'autre part, 30 % environ, est désormais confiée à des camions et semi-remorques de 10 et 20 t qui établissent sur de moyennes et même sur de longues distances, les liaisons entre la maison-mère, la succursale et les dépôts. Le rail conserve donc les gros tonnages, sur de longs parcours. Les statistiques des expéditions de la S.N.C.F. portent sur des wagons complets, sans qu'il soit précisé s'il s'agit de parfumerie ou de pharmacie, éventuellement de chargements mixtes, car les rubriques ne sont pas disjointes. Il ne peut être question, par ailleurs, de les détailler par laboratoires ou par grossistes. C'est pourquoi nous soumettons ici un relevé partiel, à titre indicatif et portant sur le mois de janvier 1958, lequel fut particulièrement chargé. Les points sensibles : aux expéditions, les gares de la région parisienne, qui arrivent en tête avec 77 wagons (le centre de Paris Tolbiac représentant à lui seul 23 w et 213 t) ; en seconde position, Lyon avec 8 w et 59 t. Hors de ces plaques tournantes, une très grande dispersion, irrégulière dans le temps, à partir d'entreprises isolées ; les gares de départ correspondantes signalent, en moyenne, un wagon de trois à dix tonnes. On le retrouve assez généralement dans une station-frontière : Feignies, 1 w et 3 t, Annemasse, 1 w et 3 t ou alors dans un port : Marseille, 9 w et 77 t, le Havre, 1 w et 13 t, Dieppe 2 w et 10 t, Sète, 1 w et 10 t.

Au total, pour l'ensemble des réseaux et toujours en janvier 1958 : 144 wagons chargés de 928 t de produits pharmaceutiques et de parfums, et se décomposant ainsi : Sud-Ouest, 52 wagons, notamment sur le trajet Paris-Bordeaux ; Sud-Est-Méditerranée, 34, ayant circulé sur l'axe Paris-Dijon-Lyon-Marseille ; Est, 22 ; Nord, 8 ; Ouest, 28, de Paris vers Nantes et vers Brest.

Il ne s'agit effectivement que des médicaments. Les quantités reçues à Lyon-Saint-Fons, Vertolaye ou Melun sont beaucoup plus élevées, de l'ordre de quelques milliers de tonnes par mois. Mais ils comportent en toute vraisemblance, une notable proportion de produits purs.

La navigation maritime assure les exportations vers l'Outre-Mer, c'est-à-dire la majorité des envois à l'extérieur, ainsi qu'une partie plus modeste des livraisons à l'étranger, vers le Moyen et l'Extrême-Orient, vers l'Amérique Latine. Les statistiques mensuelles détaillées du port de Marseille, qui partage avec Le Havre l'essentiel du trafic, indiquent un courant important : 12.840 t en 1957, 13.211 t en 1958, assez régulier au cours de l'année et destiné, dans des proportions de 40 % à l'Algérie. Le reste est acheminé vers Casablanca, Dakar et Abidjan et, secondairement, vers l'Océan Indien.

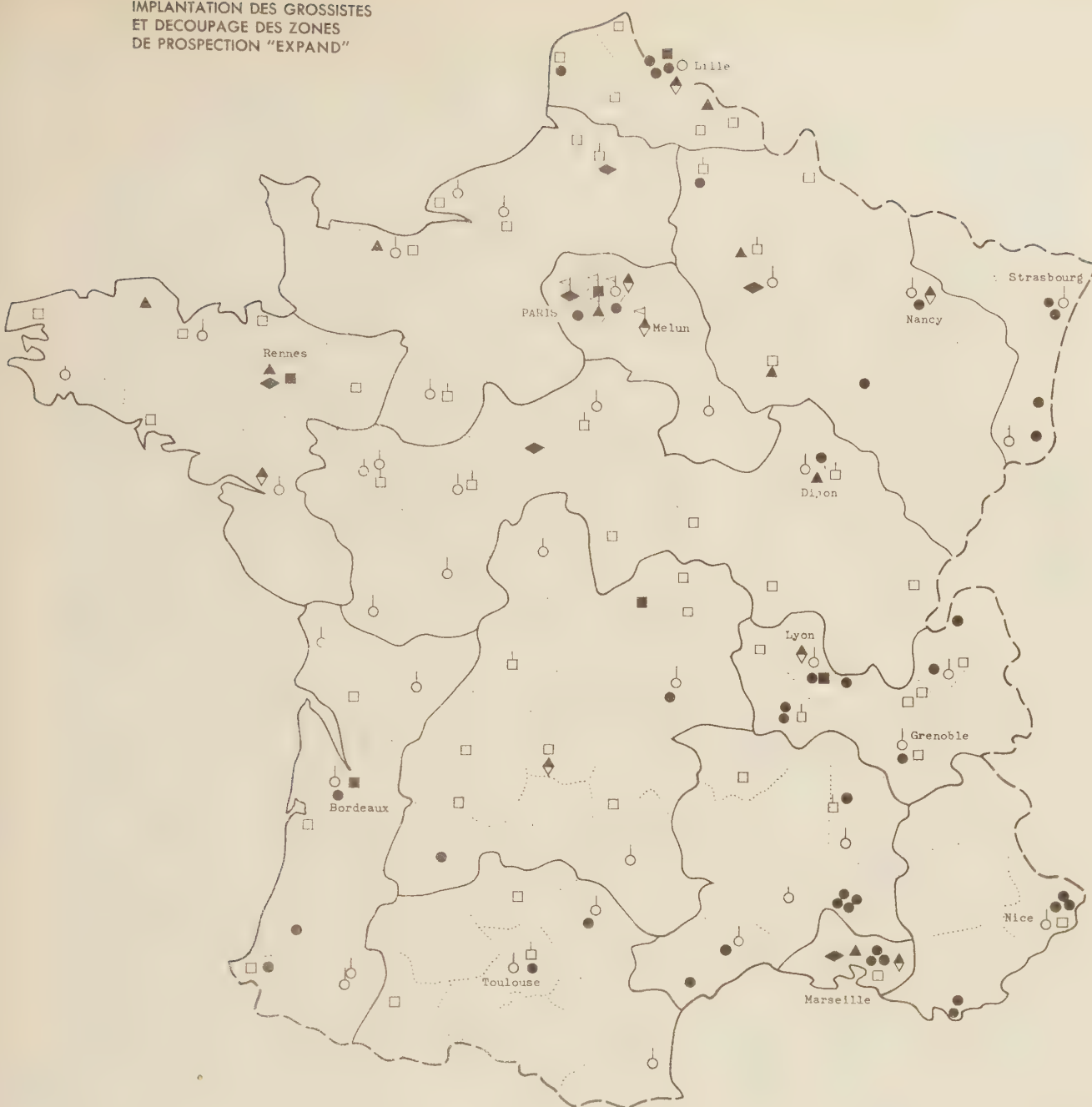
On ne saurait limiter les voies maritimes à ce rôle restreint, car les cargos nous apportent annuellement plusieurs dizaines de milliers de tonnes de plantes médicinales, 8.731 t à Marseille en 1958, et d'autres matières premières, puis repartent avec des produits purs, en « vrac » ; nous en connaissons le volume qui s'élève également à quelques dizaines de milliers de quintaux métriques, déjà très valorisés en douane.

La navigation aérienne draine également une partie des exportations. Toutefois, le frêt n'est pas comparable à celui des transports par mer. Par les quantités d'abord. L'Institut du Transport Aérien a relevé de 1955 à 1957 :

— avec l'étranger, des expéditions à peu près constantes, de l'ordre d'une vingtaine de tonnes, des importations exceptionnelles en 1957, avec 32 tonnes, la poussée provenant de l'Argentine qui, peu avant l'épidémie de grippe asiatique, fit parvenir en France 11.350 kg, des produits opothérapiques principalement ;

— avec l'Outre-Mer et l'Algérie, des envois par longs courriers fréquents, et beaucoup plus réguliers ;

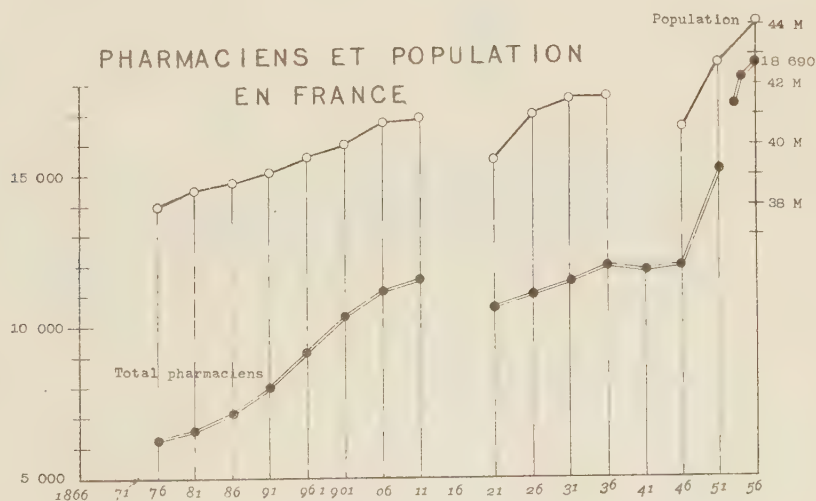
IMPLANTATION DES GROSSISTES  
ET DECOUPAGE DES ZONES  
DE PROSPECTION "EXPAND"



O.C.P.  
Succursale  
Agence  
Dépôt  
C.N.P.F.  
Dépôt  
ILE DE FR. PHARM  
Dépôt  
COOPER  
Succursale  
RÉPARTITEUR  
COOPÉRATIVE D'ACHATS  
DIVERS, DROGUERIE  
SECTEURS "EXPAND"  
(Découpage particulier)



PHARMACIENS ET POPULATION  
EN FRANCE



habitants  
i pharmacien en 1901

en 1957



le frêt, de 150 à 250 tonnes parmi lesquelles le pont aérien avec l'Afrique du Nord représente à lui seul 50 % des déchargements.

L'avion peut encore rendre des services sur de petits parcours ; il établit ainsi une liaison constante avec la Grande-Bretagne (10 t par an) et les Pays-Bas (5 t) sur les trajets Paris-Londres et Paris-Amsterdam. A l'inverse du navire, il ne transporte toutefois, généralement, que de petits colis, pesés au gramme ou au kilog, et contenant des médicaments coûteux, recherchés d'urgence : antibiotiques, sulfamides, alcaloïdes, sérums et vaccins par exemple. Tout ce trafic est ignoré du public qui n'en a qu'épisodiquement connaissance, lors d'une situation critique, assez rare en vérité, et qui met en œuvre tous les moyens disponibles et puissants, dont la médecine peut aujourd'hui disposer. Un cas, parmi tant d'autres et cité par la Radio-Télévision Française, le 24 juin 1958 à 20 heures. Il nous conduit en Bretagne, à l'Hôtel-Dieu de Pont-l'Abbé, où un chirurgien, opérant une vésicule biliaire, désire impérieusement un médicament introuvable en France. Seul ce produit peut sauver l'opéré et il existe en Allemagne. Une véritable course contre le temps s'engage alors : alerte à la direction départementale de la Santé du Finistère, qui transmet à la Protection Civile. Il faut le remède avant 17 h et la matinée est déjà entamée ; nouvelle alerte, à Air France, qui donne ses instructions à son escale de Munich, elle-même reliée au laboratoire détenteur ; à 10 h. 10, un « Constellation » décolle de la capitale bavaroise avec les précieuses ampoules ; à 12 h 40 atterrissage à Paris-Orly où toutes les formalités, police de l'air et douanes, sont réglées en quelques instants ; un hélicoptère « Alouette » de l'Armée de l'Air, venu du camp de Satory, s'envole à 12 h 55 pour se poser à 16 h 57 exactement sur le champ de foire de Pont-l'Abbé, à 200 m de l'hôpital, mission terminée. Durant ce temps, sur plus de 1.500 km, téléphone et radiotélécommunications sont intervenus sans arrêt.

## Organisation des entreprises

Il y avait en France au début de l'année 1959, soixante établissements assurant, au moyen de 140 points de vente, la distribution des produits pharmaceutiques destinés aux détaillants de la métropole d'une part, à l'Outre Mer, et à l'Etranger d'autre part. Ils employaient plus de cinq mille cinq cents personnes et leur chiffre d'affaires s'élevait à près de cent cinquante milliards de francs en 1958. Professionnellement, deux groupes correspondant à des conceptions économiques et juridiques quelque peu différentes : les industries de la répartition, les coopératives et sociétés confraternelles.

Dans la première catégorie se trouvent réunis les droguistes, les fabricants, les façonniers et les firmes d'import-export. Dans la seconde, des pharmaciens groupés en coopératives d'achats. Si les petits laboratoires sont obligés, en règle générale, de passer par des tiers, les grandes entreprises intégrées ont constitué depuis 1930 des sociétés commerciales, elles-mêmes fort importantes, des comptoirs de vente, filiales qui rétrocèdent aux grossistes proprement dits une partie de la production et livrent directement le reste aux principaux clients : grandes agglomérations, pharmacies à fort débit, produits de gros tonnage, hôpitaux, armée. Un échelon régional intermédiaire : de cinq à vingt dépôts, avec représentation, dans les villes principales, excentriques par rapport à Paris.

En fait la majorité des médicaments parvient aux officines par les soins de quelques répartiteurs seulement, maisons spécialisées qui dominent le marché. Les unes sont à la tête d'un réseau national, l'action des autres apparaît plus localisée. En voici deux exemples, relatifs à des entreprises intervenant en tout point du territoire.

### L'OFFICE COMMERCIAL PHARMACEUTIQUE (O.C.P.)

Il résulte de la fusion, en 1925, c'est-à-dire au moment où la pharmacie s'industrialise et se regroupe, de trois distributeurs parisiens, dont les origines remontent, au moins pour l'un d'entre eux, à 1840, rue Quincampoix. Aujourd'hui, une société anonyme, au capital de 1.305 millions <sup>1</sup>, 80 % des actionnaires pharmaciens, un tiers du chiffre d'affaires de la profession <sup>2</sup>, en bonne place parmi les cinq cents plus grandes entreprises françaises <sup>2</sup>.

<sup>1</sup> (177).

<sup>2</sup> (205).

Il ne faut pas juger l'O.C.P. à sa seule situation financière, mais plutôt à ses activités :

— liaison permanente avec 2.200 laboratoires ou fabricants de produits de base, fournisseurs et plus de 12.800 détaillants, c'est-à-dire 90 % des officines métropolitaines ;

— trente mille variétés : droguerie, spécialités, accessoires, optique, parfumerie, matériel et mobilier pharmaceutiques. A Paris un des deux points de vente, qui sert les clients uniquement en livraisons, utilise quotidiennement 40.000 casiers ; la manipulation annuelle moyenne : 106.000 casiers, soit bout à bout la distance de Paris à Bordeaux ;

— la structure : 61 établissements, se décomposant comme suit : A Paris, 5 services, siège compris, eux-mêmes spécialisés (médicaments, accessoires, dépôt central, comptabilité) ; en province : 5 succursales, 14 agences, 37 dépôts, dépendant directement de la capitale, mais s'entraînant en cas de défaillance des stocks. La politique d'implantation : d'abord des relais lointains, Lyon par exemple, dès 1925, et qui prit à sa charge la Provence jusqu'à Nice, soit une élongation de plus de 500 km. Vint ensuite un réseau de dépôts de plus en plus serrés selon un système stellaire ; ainsi Tarbes s'adresse à Toulouse, Lisieux à Paris. Ces antennes qui disposent de 6.000 spécialités environ, permettent de décongestionner les succursales et de désencombrer la région parisienne ayant son propre découpage et qui s'est délestée de Beauvais, Chartres et Montargis ;

— les moyens de transport : par fer, partiellement, et surtout par route : 180 camionnettes de 250 kg à 2 t en 1953, 270 en 1957, ayant consommé, la dernière année, 136.000 l d'essence et parcouru 900.000 km par mois, un tour de la terre par jour, deux livraisons quotidiennes dans le département de la Seine. Plus discrets, mais tout aussi significatifs : les appels téléphoniques sur 250 lignes (180 en 1953), les montants des redevances qui s'élèvent à plus de 30 millions de francs ;

— l'emploi : 2.500 personnes, dont 80 cadres pharmaciens. Un cinquième des effectifs se consacre à la seule Région Parisienne ; un dixième, au siège administratif.

## LA COOPÉRATIVE PHARMACEUTIQUE FRANÇAISE (Cooper)

Fondée en 1907 par un groupe de pharmaciens, unis en vue de devenir leurs propres fournisseurs et désireux d'améliorer les conditions de vente des fabricants de spécialités, la Cooper n'est pas en fait une coopérative mais une société dont les membres exercent la profession des fondateurs. Au siège, à Melun, ainsi que dans la localité voisine de Ponthierry, gravitent, autour de l'établissement de gros une fabrication à façon, des préparations galéniques, des produits confraternels, un laboratoire d'analyses, enfin des ateliers spécialisés dans les ampoules et les thermomètres médicaux. Activités multiformes à l'image de celles d'un précurseur, la Pharmacie Centrale de France, à Saint-Denis.

Reconstruite en 1945, la maison-mère dirige un réseau de succursales, situées en France, en Afrique du Nord, en Belgique, au Viet-Nam et autonomes dans leur secteur. Celle de Melun, par exemple, étend ses activités sur une vingtaine de départements, avec un circuit automobile de 500 km environ. La proximité de la capitale entraîne, supplémentairement, des envois quotidiens de tracteurs à remorques entre le dépôt de Paris et sa source d'approvisionnement en Seine-et-Marne. La Cooper, au total, emploie plus de 800 personnes dont 400 à Melun même.

## LES AUTRES MAILLONS

Nous ne pouvons mentionner tous les répartiteurs. Disons seulement que la prédominance de l'agglomération parisienne comme plateforme distributrice s'affirme avec le Comptoir National de la Pharmacie Française, issu en 1929 du Comptoir d'Achat de l'Etoile et qui s'attache surtout à la spécialité. Il a réparti 33 millions de marchandises en 1923, 62 deux années plus tard, dix fois plus en 1946. Progression également que celle de l'« Ile de France Pharmaceutique », société née du syndicat d'Asnières et qui a largement débordé le cadre géographique que suggère sa raison sociale, atteignant les extrémités du Bassin Parisien, de Caen, à Châlons-sur-Marne, d'Orléans à Amiens.

Plus éloigné de l'épicentre parisien, le Midi Méditerranéen a, superposant son réseau au précédent, ses propres grossistes, ainsi : Silbert et Ripert à Marseille.

La répartition des *Coopératives* d'Achat est beaucoup plus fluide. Elles fonctionnent dans une trentaine de départements et leur influence se limite à une ou deux circonscriptions, rarement plus. On les trouve, en général dans des zones denses, comportant une grande agglomération, c'est-à-dire un nombre assez important de détaillants. Citons Lille, Rouen, Le Havre, Le Centre-Ouest, Bordeaux, Toulouse, Nice, Lyon et les Alpes du Nord, Dijon, l'Alsace, autant de carrefours.

La carte de France et la région parisienne elle-même ont été découpées en un certain nombre de vastes régions de prospection, de marché et de distribution <sup>1</sup> : douze secteurs urbains et dix secteurs ruraux. Espace opérationnel, que chevauchent les conceptions propres aux grands laboratoires, essentiellement mobiles et stellaires. Un fait domine : aucune localité n'est aujourd'hui éloignée de plus de cent kilomètres d'un répartiteur.

## LES OFFICINES

### Des apothicaires à nos jours

Vertus de l'opium en Orient, préceptes de Galien, remèdes populaires des druides, voiliers des arabes apportant en Europe les précieuses épices, négociants vénitiens, le monde découvre très tôt les médicaments, des intermédiaires se chargent de les acheminer et l'art médical de s'en servir. Mais qui donc les préparera ? Le prêtre au début, le médecin plus particulièrement désigné ensuite. Où et quand est apparu ce personnage, homme de science, fabricant et commerçant à la fois, qui se nomme pharmacien ?

Dans son « Histoire de la Pharmacie » Bousset évoque les Chinois qui emballaient les drogues communes avec des feuilles de couleurs différentes, puis les pharmakei grecs et romains qui savaient mélanger les produits. Il fait allusion au philosophe Olympiodore témoignant, au IV<sup>e</sup> siècle après Jésus-Christ que : « le médecin prescrit et le pigmentarius exécute l'ordonnance <sup>2</sup> ». Nous savons que les apothicaires eurent leurs statuts en Avignon, à Paris et dans quelques autres villes dès la fin du XIII<sup>e</sup> siècle, que Charles VIII accorda en 1484, à la profession, le privilège de « métier juré » ; étape importante puisque la corporation ainsi définie, déjà distincte de la médecine, se sépare de celle des épiciers et droguistes qui « vendent de l'émétique, du sucre, de l'arsenic et du séné <sup>3</sup> » et possèdent désormais un domaine commercial propre.

Aux connaissances acquises par les Grecs, puis par les monastères <sup>4</sup>, remèdes scientifiques et remèdes populaires, les apothicaires adjoignent celles des Arabes que diffusent les officines de Bagdad, du Caire et même de Fez. En 1468, les pots, réservés au transport des drogues visqueuses depuis Damas, orneront à Dijon la boutique de Sancerot <sup>5</sup>.

Du XV<sup>e</sup> au XVIII<sup>e</sup> siècle, les pharmacopées, qui précèdent le premier code parisien fleurissant dans les villes universitaires, à Paris, à Montpellier et à Aix ; mais les méthodes demeureront essentiellement galéniques, les apothicaires déterminant les simples, réalisant les mélanges, préparant les sels, se spécialisant même avec Seignette, inventant et modifiant les instruments de mesure, les mortiers, les fioles, les pots, selon les nécessités du moment.

Mais une série d'événements va changer le cours des temps. Révolution politique : la corporation disparaît le 1<sup>er</sup> avril 1791, pour faire place, 14 jours plus tard à d'autres statuts codifiés ultérieurement par la loi dite de « Germinal ». Révolution scientifique : des pharmaciens, puisque nous les appellerons ainsi désormais <sup>6</sup>, s'attaquent avec succès à la chimie des alcaloïdes ; voici l'aurore de la pharmacie moderne, qui pointe avec le passage tourmenté du XVIII<sup>e</sup> au XIX<sup>e</sup> siècle.

### Servitudes

Par un curieux retour des choses, l'opinion publique ou tout au moins une notable fraction de cette dernière est volontiers enclainte à comparer, de nouveau, la pharmacie à l'épicerie. Jugement

<sup>1</sup> Carte « Expand ».

<sup>2</sup> (1).

<sup>3</sup> (227).

<sup>4</sup> Dans la hiérarchie, le moine-apothicaire vient immédiatement après le prieur et le sous-prieur.

<sup>5</sup> du grec pharmakos (drogue). Apothicaire provenait du mot german Apothke (boutique).

superficiel certes, mais auquel il faut<sup>®</sup> prendre garde si l'on veut conserver à la profession, même vue de l'extérieur, son caractère. Conséquence inéluctable du progrès ? Envahissement des rayons par des produits ou des objets para-médicaux, rangement des spécialités dans l'ordre alphabétique et non plus par familles. Sur ce point, la France n'est certainement pas en avance, dépassée par nombre de pays étrangers !

Il n'en demeure pas moins vrai que les boîtes, en apparence anodines, qui ont remplacé les pots mystérieux, contiennent un antibiotique des sulfamides, un vaccin, des alcaloïdes, et cela un public de plus en plus averti l'oublie trop facilement. Qu'advierait-il si quiconque pouvait se procurer, sans conseil et sans aucun frein, n'importe quel barbiturique, de la morphine, de l'arsenic ?

Mais le pharmacien s'interpose entre le médecin et le client, exécutant les décisions du premier et conseillant le second. Un privilégié peut-être ; assurément un homme qualifié dont la charge mérite, malgré les atteintes du temps, le titre rituel d' « Officium ». Il y a là, il faut le reconnaître, une distinction capitale entre la pharmacie et la plupart des autres commerces. L'Ordre et le législateur veillent à son maintien.

*N'est pas pharmacien qui veut* puisqu'un diplôme est indispensable pour exercer. Avant d'y être autorisé, tout impétrant doit avoir fait ses preuves, théoriques et pratiques, au long et à la fin de ses années d'études, que prolonge un doctorat. Ensuite sa responsabilité personnelle sera engagée ; sa présence obligatoire ; l'aide apportée par ses auxiliaires, limitée par le contrôle effectif de leur travail. A moins de prendre un collaborateur diplômé comme lui, le pharmacien ne peut, médicalement et légalement parlant, se décharger sur des tierces personnes.

*Ne peut vendre ce qu'il veut.* L'acte porte sur la préparation des médicaments ou sur le débit des spécialités et des autres produits conditionnés au préalable. Il faut les identifier, les vérifier tous, se conformer strictement aux ordonnances, éviter les substitutions, expliquer et, en cas de doute, précaution supplémentaire, entrer en relation avec le praticien prescripteur. Ne pas détenir aussi de remèdes prohibés. Bien que la liste en soit assez longue et largement conçue, les catégories de produits qui peuvent être achetés dans les officines sont cependant fixées par décret. Voici les principales têtes de chapitres :

\* Médecine humaine :

- médicaments, objets et articles de pansement, plantes médicinales, art dentaire ;
- diététique, régimes, alimentation des nourrissons, eaux minérales ;
- pastillerie, confiserie médicale ;
- hygiène de la peau et des muqueuses ;
- orthopédie, bandages, bas ;
- accessoires de cures thermales ;
- optique et acoustique médicale.

\* Produits vétérinaires, phytopharmacie, désinfection.

*Ne peut présenter comme il le désire.* Cette restriction est valable, d'abord extérieurement, la publicité dans les vitrines et dans les locaux de vente ne pouvant mentionner que des produits dits de « grand public » ; intérieurement aussi, car on doit séparer, d'une part les matières premières chimiques et les drogues non thérapeutiques qui tenaient, il y a une trentaine d'années, une place importante dans les stocks, d'autre part, certaines substances : toxiques (tableau A), stupéfiants (tableau B), dangereuses (tableau C).

*Ne peut débiter comme il le veut.* L'ordonnance a force de loi depuis Germinal pour toute préparation magistrale et un grand nombre de spécialités essentielles. A noter toutefois que certaines d'entre elles sont entrées désormais dans le secteur libre comme l'aspirine et la solutricine. Autre incidente : elles n'ont pas encore fait perdre aux médecins l'habitude de formuler une fois sur dix. D'où le rôle de l'ordonnance, établie par un docteur en médecine ou un vétérinaire : elle sera contrôlée, exécutée, enregistrée sur un livre paraphé par une autorité publique, sur un autre encore pour les substances des tableaux précités ; son numéro d'ordre figurera aussi sur les emballages correspondants, enfin elle pourra être renouvelée. Impérative, la législation impose parfois le refus de délivrer un produit, malgré le bien-fondé de la requête du patient.

Ces précautions prises, la Sécurité Sociale intervient à son tour : remplir les feuilles de maladie, apposer un cachet, suivre le tarif national, acquitter le tiers-payant, le cas échéant ; faire crédit avec une créance privilégiée, consentir des avances sur les assurances médicales gratuites.

Toutes ces formalités, ces démarches, jugées nécessaires, mais auxquelles il faut s'adapter, occasionnent au pharmacien un surcroît de comptabilité et de secrétariat, rançon d'une économie et d'une politique sociale qui vont en se compliquant.

*Ni quand il le juge bon.* Cette règle concerne d'abord les médicaments eux-mêmes. Que le détaillant ne puisse en refuser un, qu'il détient et qui se trouve inscrit sur une ordonnance, c'est compréhensible. Il doit en outre ne pas dépasser les délais fixés pour la délivrance, beaucoup de produits vitaux, vaccins, antibiotiques ayant une validité limitée de quelques jours, à quelques mois, quelques années. D'ailleurs, en général, la rotation des stocks est rapide. On l'évaluait à quatre mois et demi en 1955, à cinq mois en 1956.

La règle vise pareillement, l'ouverture de l'officine : assurer les urgences la nuit, moyennant des honoraires symboliques, prendre le tour de garde les jours fériés, se faire remplacer par un confrère voisin, un assistant, un associé, lors des absences inférieures à trente jours ; pour les périodes plus longues, le conseil régional de l'Ordre autorise le recours à un pharmacien dûment accrédité comme gérant.

*Ni où il le voudrait;* car il doit être propriétaire de son officine à laquelle il demeure lié dans sa résidence. Nul ne peut ouvrir ni reprendre, ni transférer une pharmacie sans autorisation, sans une licence délivrée, après avis du conseil, par l'autorité préfectorale. Cette fixation du lieu de l'exercice constitue le premier facteur, juridique, de l'implantation géographique. Posséder est bien, mais il faut aussi pouvoir acquérir, ce n'est plus toujours possible à l'heure actuelle, le coût de certains fonds étant élevé. C'est pourquoi des sociétés de financement ont été créées, dans cette intention, plus particulièrement à l'intention des jeunes, avec le concours des organisations professionnelles, de l'Ordre et de la caisse des Marchés de l'Etat.

Pour étendre leur clientèle, certains pharmaciens avaient, peu avant 1914, instauré le colportage, système qui consistait à envoyer, en milieu rural, des collecteurs chargés de réunir des commandes et de livrer les médicaments. Non seulement il portait atteinte à la situation des confrères établis à la campagne, mais encore il livrait le public à des intermédiaires incompetents. Le colportage tendait à se généraliser, accompagnant la progression du cyclisme, puis de l'automobile, lorsque fût interdite, en 1936, la vente ailleurs que dans les officines. Seuls les envois sous paquets scellés demeuraient permis.

Le législateur a enfin prévu, nous le savons<sup>1</sup>, une certaine harmonie dans la répartition des pharmacies sur le territoire. Le quadrillage sera conforme à la population et l'évolution de cette dernière présidera ou bien au renouvellement de la licence en cas de transfert, de reprise et d'extinction, ou bien et surtout à la création d'autres postes. Deuxième facteur, démographique, commandant l'implantation géographique, fixant, approximativement, le nombre total des détaillants, indiquant les débouchés pour les étudiants. Il importe que nous nous y arrêtions plus longuement.

## DÉNOMBREMENT ET RÉPARTITION PONDÉRÉE

### Proportions

L'officine étant située généralement dans une agglomération déjà importante, gros village, bourg ou ville, et, à l'intérieur de ces dernières localités à une certaine distance d'un confrère, c'est donc en fonction des tranches de population groupée que l'on a, depuis 1936, déterminé maxima et minima. C'est-à-dire :

|                    |                                      |                     |
|--------------------|--------------------------------------|---------------------|
|                    | 3.000 hts dans les agglomérations de | plus de 30.000 hts. |
| un pharmacien pour | 2.500 hts.                           | 5.000 à 30.000 hts. |
|                    | 2.000 hts                            | moins de 5.000 hts. |

Le chiffre retenu pour le calcul est celui du dernier recensement. Toutefois des dérogations pourraient être exceptionnellement accordées, notamment dans les régions d'habitat dispersé et dans les zones urbanisées.

Il y avait, à la fin de l'année 1957, 14.516 pharmacies, soit, en moyenne, une pour 3.000 hts et tenues en majorité par des hommes, bien que le pourcentage du sexe féminin aille croissant : 10 % en 1901, 26 % en 1931, 28 % en 1946, 34 % en 1957. On pourrait tenter des comparaisons avec l'étranger, établir un semblable coefficient, tel qu'il ressort des statistiques des Nations Unies. Celles-ci dénotent même dans les pays à niveau de vie élevé et bénéficiant d'une organisation sanitaire étoffée,

<sup>1</sup> (10).

DETAIL DES "COMMERCES AUXILIAIRES" DE LA SANTE  
EN 1957

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| Pharmacie d'officine .....  | 14.490        |
| Herboristerie .....         | 1.127         |
| Optique médicale .....      | 699           |
| Orthopédie - bandages ..... | 315           |
| <b>TOTAL .....</b>          | <b>16.631</b> |
| Source : I.N.S.E.E.         |               |

CATEGORIES DE PHARMACIENS

| PHARMACIENS                                                                  | 1 9 5 7       | 1 9 5 4       |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| d'officine .....                                                             | 14.516        | 13.875        |
| assistants .....                                                             | 1.779         | 1.321         |
| d'hôpitaux .....                                                             | 530           | 493           |
| de mutuelles .....                                                           | 119           | 119           |
| biologistes .....                                                            | 739           | 590           |
| droguistes .....                                                             | 152           | 171           |
| fabricants * .....                                                           | 855           | 932           |
| <b>TOTAL .....</b>                                                           | <b>18.690</b> | <b>17.501</b> |
| Sources : I.N.S.E.E. et ORDRE DES PHARMACIENS                                |               |               |
| * Ne sont pas comptés les pharmaciens d'industrie, assistants des fabricants |               |               |

LES SEXES

|                                                       | 1954 | 1940 | 1931 | 1901 |
|-------------------------------------------------------|------|------|------|------|
| Pourcentage du<br>sexe féminin                        | 37 % | 28 % | 26 % | 10 % |
| Source : STATISTIQUE DE LA FRANCE : Population active |      |      |      |      |

ETUDIANTS EN PHARMACIE

| UNIVERSITES        | 1909-1910 | 1936-1937 | 1956-1957 | UNIVERSITES          | 1909-1910 | 1936-1937 | 1956-1957 |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|-----------|-----------|-----------|
| Paris - Reims .... | 169       | 245       | 2.667     | Report .....         | 294       | 440       | 4.958     |
| Aix - Marseille .. | 3         | 65        | 638       | Lyon .....           | 34        | 48        | 468       |
| Besançon .....     | ---       | ---       | 79        | Montpellier .....    | 10        | 49        | 605       |
| Bordeaux .....     | 53        | 65        | 414       | Nancy .....          | 3         | 65        | 381       |
| Caen - Rouen ..... | 16        | ---       | 122       | Poitiers - Limoges - |           |           |           |
| Clermont .....     | 4         | ---       | 329       | Tours .....          | 13        | ---       | 197       |
| Dijon .....        | ---       | ---       | 55        | Rennes - Nantes .... | 6         | 116       | 464       |
| Grenoble .....     | 3         | ---       | 114       | Strasbourg .....     | ---       | 76        | 335       |
| Lille - Amiens ... | 46        | 65        | 540       | Toulouse .....       | 35        | 97        | 495       |
| à reporter....     | 294       | 440       | 4.958     | Total .....          | 395       | 891       | 7.903     |

Sources : BUREAU UNIVERSITAIRE DE STATISTIQUE et STATISTIQUE DE LA FRANCE

# SALARIES DES OFFICINES EN 1954

|                                                          | TOTAL  | sexe<br>masculin | sexe<br>féminin |
|----------------------------------------------------------|--------|------------------|-----------------|
| Cadres supérieurs .....                                  | 1.280  | 620              | 660             |
| dont : autres .....                                      | 1.220  | 580              | 640             |
| Cadres moyens .....                                      | 13.500 | 9.580            | 3.920           |
| dont : Techniciens .....                                 | 12.960 | 9.360            | 3.600           |
| Cadres administratifs moyens                             | 400    | 200              | 200             |
| Employés .....                                           | 6.240  | 1.040            | 5.200           |
| dont : Employés de bureau .....                          | 2.200  | 320              | 1.880           |
| Employés de commerce .....                               | 4.040  | 720              | 3.320           |
| Ouvriers .....                                           | 5.280  | 1.340            | 3.940           |
| dont : Ouvriers qualifiés .....                          | 820    | 160              | 660             |
| Ouvriers spécialisés .....                               | 2.900  | 760              | 2.140           |
| Autres catégories .....                                  | 940    | 420              | 520             |
| Total .....                                              | 27.240 | 13.000           | 14.240          |
| Source : RECENSEMENT DE 1954 (Population active, p. 172) |        |                  |                 |

## POURCENTAGE DU CHIFFRE D'AFFAIRES EN 1958

|                                   |       |
|-----------------------------------|-------|
| Spécialités .....                 | 71,8  |
| Sous-cachets .....                | 0,5   |
| Préparations .....                | 1,4   |
| Droguerie - Herboristerie .....   | 4,3   |
| Pansements .....                  | 3,2   |
| Accessoires .....                 | 3,6   |
| Farines .....                     | 2,8   |
| Laits .....                       | 3,6   |
| Produits vétérinaires .....       | 0,6   |
| Eaux minérales .....              | 0,9   |
| Parfumerie .....                  | 5,3   |
| Analyse .....                     | 0,6   |
| Divers .....                      | 1,4   |
|                                   | 100,0 |
| Source : PHARMACIEN DE FRANCE (8) |       |

d'assez fortes variations : Grande-Bretagne 1/1500, Etats-Unis 1/1700, Allemagne de l'Ouest 1/4300 et Suisse 1/6000. Le rapport diminue encore dans les régions sous-développées ou en expansion, dans les vastes territoires africains ou dans les plaines surpeuplées de l'Extrême-Orient. Nous n'y voyons d'ailleurs qu'une indication : qu'il manque des pharmaciens en plusieurs points du globe, c'est certain ; mais il faudrait, pour être plus exact, tenir compte, un peu partout et principalement sous les tropiques, de la conception et de la forme mêmes de la santé publique : par conséquent ajouter : hôpitaux, dispensaires civils et religieux, formations militaires.

Depuis un siècle, l'écart entre les courbes montrant l'évolution de la population française et celle du nombre des officines tend à se réduire. Trois périodes peuvent être distinguées :

— de 1870 à 1914, une poussée continue, plus marquée à la fin du siècle, et qui fait passer le coefficient de 1/6100 à 1/3600 ;

— durant l'entre-deux guerres, une stabilisation d'abord, suivie d'une reprise très accentuée qui aboutit à une pléthore de diplômés, cependant que la situation démographique s'aggrave ; les débouchés se ferment ; des mesures limitatives sont prises ;

— depuis vingt ans, leur effet se fait sentir et l'on assiste à une progression à peu près parallèle des deux courbes, au taux sensiblement constant de 1/3000.

### Densité départementale

Bien que cette circonscription statistique ne reflète qu'approximativement la réalité, puisque la carte de la population est beaucoup moins rigide que celle des limites administratives, elle nous permet d'observer, avec un certain recul, de 1901 à 1957 par exemple, le mouvement des pharmacies dans un espace assez restreint. On pourrait penser que cette évolution, sur le plan local, suit sensiblement celle de l'ensemble de la France. Or, il n'en est rien.

Certaines régions, comportant soit une grande agglomération, soit des noyaux depuis longtemps urbanisés et en tous cas une forte population, avaient déjà, au début du siècle leur personnel pharmaceutique en place et l'ont conservé inchangé, pas en pourcentage mais en valeur absolue ; ainsi, la Gironde (1/2000), la Haute-Garonne, l'Hérault, le Var, la Côte-d'Or et la Seine (1/2500 en 1900, et 1/2000 aujourd'hui). Les pays industriels, ou en voie d'industrialisation, ont sous l'effet de la politique sociale assez généralement attiré un nombre accru de détaillants : le Nord et le Pas-de-Calais, la Meurthe-et-Moselle, la Moselle, le Rhône, la Loire, l'Isère et les Bouches-du-Rhône sont parmi les principaux bénéficiaires.

Des régions entières, comme la Bretagne, à démographie satisfaisante, mais sujette aussi à une émigration chronique, étaient vers 1900 notoirement déficitaires : 1/12 000 dans les trois départements des Côtes-du-Nord, du Finistère et du Morbihan. Cette lacune est aujourd'hui entièrement comblée (1/3500). Le phénomène paraît avoir joué en sens inverse au Sud du Massif Central : dans l'Aveyron et en Lozère, ainsi que dans les Basses et les Hautes-Alpes. Si la densité s'est nettement améliorée cela tient presque uniquement à une diminution accélérée de la population, notamment dans les campagnes, variation effectivement beaucoup plus rapide que celle des pharmacies, maintenues dans les bourgs et les petites villes.

## IMPORTANCE — QUELQUES CRITÈRES

### Le chiffre d'affaires

Jusqu'à présent les statistiques financières ne détaillaient pas le chiffre d'affaires déclaré par l'ensemble des commerces auxiliaires de la Santé <sup>1</sup>, dont les pharmacies constituent toutefois le plus gros contingent, et qui est passé de 139 à 161 milliards de 1954 à 1957. Pour cette dernière année les officines ont été disjointes ; elles s'attribuent 153 milliards avec un excédent bénéficiaire de 24 milliards. Quelques termes de comparaison : l'alimentation, 1.353 milliards, les banques, 395 milliards.

Le chiffre d'affaires moyen s'élevait donc, la même année à 10.600.000 fr., selon les appréciations

<sup>1</sup> (158).

# LES OFFICINES EN 1957

## RÉGION PARISIENNE

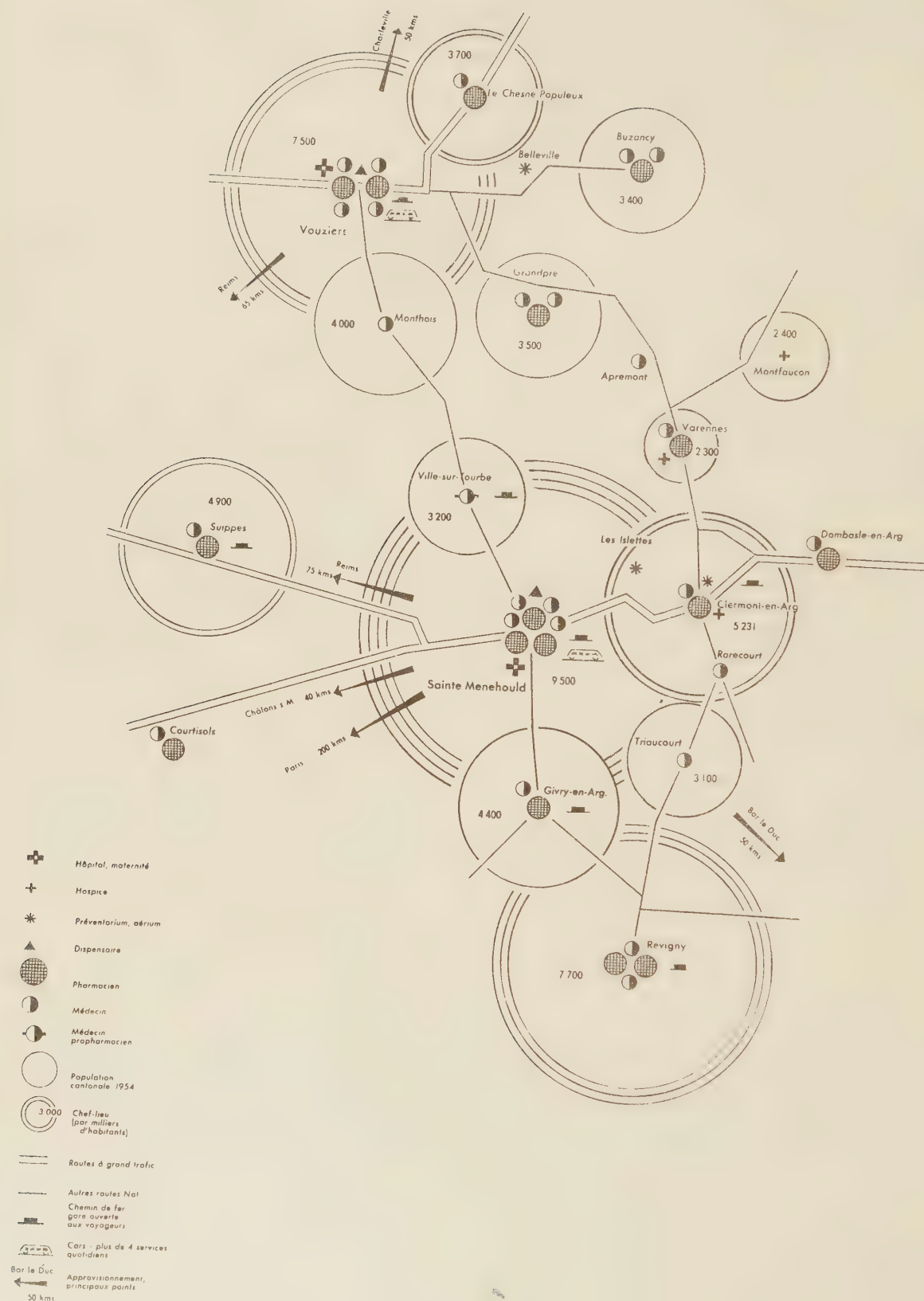


Officines

Epicentre commercial

Marché parisien

Immeubles et groupes  
d'immeubles d'au moins  
200 logements construits  
en 1957/1958



officielles retenues comme base d'imposition. Il change considérablement, non seulement d'un département à l'autre, mais encore selon la situation même de chaque officine, depuis la modeste vitrine des chefs-lieux de cantons ruraux, jusqu'aux buildings à plusieurs étages des sociétés de l'agglomération parisienne.

## Distinction

Toutes les pharmacies se ressemblent ou presque même dans la présentation extérieure, derrière une façade du XVII<sup>e</sup> siècle, ornée de pots vénérables, ou ultra-moderne et présentant la plus récente invention de l'hygiène médicale. La fonction même impose une certaine uniformité que la distribution des spécialités n'a fait qu'augmenter. Les nuances sont d'ailleurs économiques et géographiques. Car des éléments de différenciation, localement perceptibles, interviennent dans chaque cas d'espèce.

Ces conditions particulières : la situation sur la place, plus ou moins solidement établie, le rayon d'action, l'emplacement par rapport aux centres commerciaux et aux points sensibles de la circulation, la fidélité de la clientèle, plus forte dans les campagnes qu'à la ville, dans le Centre et dans l'Ouest qu'à Paris et en Lorraine. Ajoutons-y le milieu biologique et l'espace médical, enfin un facteur psychologique qu'on aurait tort de sous-estimer, même aujourd'hui, la personnalité du pharmacien, de ses collaborateurs et de ses auxiliaires, comparée à celle de ses confrères.

## Catégories particulières :

*Grandes pharmacies.* Elles sont au nombre de 1.500<sup>1</sup> dont plus du tiers dans la région parisienne où elles occupent une situation centrale, dans les principales artères. Le reste, c'est-à-dire près d'un millier, est réparti entre les grandes agglomérations et la plupart des chefs-lieux d'arrondissements ayant une population égale ou supérieure à 20.000, 25.000 hts. Elles se sont très fréquemment constituées en sociétés, mais rien, ni juridiquement ni professionnellement, ne les distingue des autres détaillants. Leur chiffre d'affaires est seulement plus élevé. Certaines d'entre elles étonnent, dont chaque rayon spécialisé sous le contrôle d'un pharmacien diplômé est plus vaste que les officines rencontrées habituellement. Elles peuvent en revanche et c'est pour cela qu'elles furent conçues il y a plus de cinquante ans, supporter, aux heures d'affluence, les débits très élevés qu'entraîne la proximité des carrefours, des grands magasins et des gares.

*Coopératives, mutuelles.* Selon E. Martelli<sup>2</sup> les consommateurs sont à la fois clients et copropriétaires de ces établissements qui n'ont pas le caractère commercial puisqu'ils ne peuvent débiter à quiconque. C'est depuis 1898 que les sociétés de secours ont reçu l'autorisation de créer des pharmacies accordant à leurs membres une assistance gratuite. Ouvertes aux seuls cotisants adhérents, celles-ci consentent une réduction de 5 à 20 % grâce à des achats au prix de gros et à des avantages fiscaux. Elles ne réalisent pas de bénéfices, mais on peut leur reprocher un surversement de la Sécurité Sociale ainsi que la ristourne. Il y en a une cinquantaine, la plupart anciennes et qui étendent leur clientèle par des dépôts.

*Les pro-pharmaciens.* Un médecin peut tenir à titre révocable le rôle du pharmacien en milieu rural, mais seulement dans certaines conditions : qu'il n'y en ait pas à sa résidence, que l'inspection ait donné son accord, qu'il vende à ses seuls malades<sup>3</sup>, qu'il ne délivre pas de médicaments sur ordonnance d'un confrère, qu'il ne livre pas dans une localité possédant une officine. Géographiquement et dans les limites précédentes le médecin pro-pharmacien est donc appelé à combler, dans sa propre sphère, les lacunes du réseau de distribution et surtout des moyens de communication.

*Les Hôpitaux publics* les plus importants ont un ou plusieurs pharmaciens, travaillant à temps complet ou non<sup>4</sup>. Ils s'approvisionnent localement ou directement, auprès des laboratoires, en spécialités, en droguerie et en produits de base qu'ils préparent eux-mêmes par grosses quantités. Le poste pharmacie tient une place importante dans le budget des établissements. A cette catégorie se rattache,

<sup>1</sup> Comptées parmi les 14.516 du recensement général.

<sup>2</sup> (189).

<sup>3</sup> Les médicaments inscrits sur la liste des collectivités seulement.

<sup>4</sup> (246).

sur un plan parallèle, la pharmacie du Service de Santé de l'Armée, avec une mention spéciale pour les stocks des bases de ravitaillement, constamment renouvelés.

### Activités connexes

Les « commerces auxiliaires » de la Santé Publique comprenaient encore, en 1957, 315 orthopédistes-bandagistes, 700 opticiens et 1.127 herboristes. Disons tout de suite que leur présence ne se manifeste que dans les agglomérations importantes et au sein de ces dernières beaucoup plus dans les centres commerciaux que dans les divers quartiers industriels ou résidentiels. Leur rôle est donc tout naturellement dévolu au pharmacien dans les petites villes et la plupart des moyennes. L'herboristerie, qui date de 1777, se trouve depuis 1945 dans une situation particulière ; car le diplôme a été supprimé ; en revanche, aucun mélange de plantes ne peut être fait sans autorisation, ce qui limite la vente à celle des simples et réduit notablement une activité traditionnelle qui s'était étendue de 1875 (980) à 1945 (1.742 magasins).

Une autre question, actuellement posée, porte sur les *analyses médicales*, auxquelles participaient, en 1954, 590 et en 1957, 789 pharmaciens biologistes. Selon le statut de 1946, les conditions requises pour exploiter de tels laboratoires en réservaient la direction aux pharmaciens, aux médecins, aux vétérinaires, et, exceptionnellement, aux ingénieurs chimistes, tous diplômés. Un adjoint était en outre imposé par tranche de 10 à 30 employés. Pratiquement et surtout en milieu rural, l'officine se charge du courant, au premier stade ; des laboratoires enregistrés, puis agréés effectuent les analyses plus poussées et plus délicates, nécessitant un outillage complexe allant du microscope à la détection radio-électrique. A leur tête, 80 % de pharmaciens. Que le détaillant ne puisse réaliser toutes les opérations et soit obligé d'en référer au spécialiste, c'est normal ; mais de plus en plus, nombre d'analyses sont détournées vers les dispensaires, les hôpitaux cantonaux, et les centres hospitaliers. Il y a là, un point délicat à résoudre.<sup>1</sup>

### Les auxiliaires

Tout pharmacien peut s'assurer le concours d'un ou de plusieurs auxiliaires, la moyenne générale actuelle étant comprise entre deux et trois par officine. Déjà assez élevé, au début du siècle, parce que la préparation magistrale et le conditionnement sous-entendaient une main-d'œuvre relativement abondante, leur nombre a régulièrement augmenté depuis une quinzaine d'années. Fort de 18.400 en 1900, de 27.400 en 1954, il tend à se stabiliser mais peut, ajouté aux autres éléments, situer, en toute relativité, les officines les unes par rapport aux autres. Ainsi :

en 1936: sur un total de douze mille, 545 pharmaciens comptaient de 6 à 20 employés ; 75, de 20 à 100, et 4 seulement, plus de 100.

en 1954, les tranches supérieures s'étaient étoffées, avec plus de 200 pharmacies occupant de 20 à 100 personnes.

Il existe une certaine hiérarchie dans le personnel, qui comprend en fait trois catégories :

— un corps de *pharmaciens-assistants*, maîtres de leurs décisions et que l'on doit considérer comme des collaborateurs. Depuis 1949, une corrélation a été établie entre leur présence dans une entreprise et la situation financière de cette dernière : un assistant pour un chiffre d'affaires compris entre 40 et 75 millions, un autre encore de 75 à 110 millions ; au-delà de cette somme, la tranche est de 35 millions. Globalement : 1.321 diplômés en 1954, 1.779 en 1957. En y ajoutant les non diplômés, on arrive à un total de plus de 3.200 cadres.

— un noyau de *préparateurs*, véritable cheville ouvrière (15.335 en 1926, 20.618 en 1936, 19.700 en 1954). Encore en minorité, l'élément féminin tend à augmenter son pourcentage, passé de 25 % en 1925 à 35 % en 1936 et à 45 % en 1954. Ils forment dans les structures de l'emploi, un monde assez à part, auquel on demande de grandes qualités techniques et sociales, une formation (Certificat d'aptitude et brevet après apprentissage) et une qualification. Beaucoup de choses pour un avenir somme toute assez limité, lié très fréquemment à la même officine. Estimé à 0,90 vers 1925, le coefficient de stabilité a quelque peu baissé depuis 1945 ; il se maintient cependant pour les cinq dernières années entre 0,72 et 0,79 ; cette

<sup>1</sup> (242).

oscillation peut être partiellement attribuée à la tentation, pour les jeunes, de se diriger, en période d'expansion, vers les laboratoires. Le préparateur ne peut se substituer au pharmacien dont la responsabilité demeure engagée ; il dispose en outre depuis mai 1946 d'un statut. La masse des salaires versés s'est élevée à 9.294 millions de francs en 1953, à 14.279 en 1956. Mais les primes qui sont accordées ne constituent que des cas d'espèce, si bien que plusieurs pharmaciens ont cherché à intéresser leur personnel à la marche de l'officine. Une expérience tentée par Mayoly<sup>1</sup> depuis 1942, sur un effectif de 14 personnes à cette date et de 22 en 1955, s'est révélée profitable. Le tout est d'apprécier la qualité du service, basée dans ce cas sur le maintien d'un stock étendu, les médicaments nouveaux, la réduction des attentes, l'exécution scrupuleuse des commandes et un effort en faveur du client, auquel doit aller tout bon préparateur ;

— *des employés et ouvriers* à titres divers : au nombre de 9.500 environ, dont la tâche s'échelonne selon les cas et les lieux, du lavage des bouteilles, à la comptabilité et surtout au rangement des spécialités, à l'entretien du stock.

## IMPLANTATION GÉOGRAPHIQUE ET NOTION DE MILIEU PHARMACEUTIQUE

Si utile soit-elle, la carte remplaçant, à une date donnée ou encore avec le recul d'un ou deux recensements, les officines sur l'ensemble du territoire et dans leurs localités respectives, ne devrait rien nous apprendre si nous sommes suffisamment avertis de la répartition de la population et de ses mouvements. Il conviendrait simplement dans chaque étude particulière du marché de calculer l'écart absolu, en un point donné, entre les pharmacies existantes et la population agglomérée ou non, pour savoir si le quotient démographique est atteint, s'il manque un ou deux détaillants. Le Conseil de l'Ordre a publié récemment une série de tableaux, un guide pratique, qui indiquent à cet effet, par département, selon des tranches progressives, le nombre d'habitants par communes et les éléments essentiels préalables à toute implantation<sup>2</sup>. Nous ne manquons donc pas de bases statistiques.

Rapportée à celle de l'habitat, la carte ponctuelle serait au regard de la région intéressée, beaucoup plus instructive. Par exemple : regroupement des pharmacies dans les villes carrefours de l'openfield champenois ; émiettement dans les gros villages, en zone d'habitat dispersé, bocages de l'Ouest, de la Basse Normandie à la Vendée ; cités industrielles bien pourvues dans le Nord et la Loire, moins étoffées en Lorraine, dans le Bassin de Briey ; attraction des vallées de certains cours d'eaux comme la Garonne ou la Loire, de Nevers à son embouchure. Car la superposition ne devrait pas s'arrêter là. Les communications sont également déterminantes. Moins les voies ferrées d'ailleurs, après déclassement de plusieurs centaines de gares et fermeture de plusieurs milliers de kilomètres de voies au trafic des voyageurs, que l'infrastructure routière, laquelle a pratiquement supprimé pour le client comme pour le répartiteur tout problème d'approvisionnement, même en haute montagne.

Il ne faudrait cependant pas pousser trop loin les investigations surtout à l'échelle du territoire national ou d'une grande région et demander à une cartographie générale plus qu'elle ne doit nous dire. Que le genre de vie du pharmacien, ait quelque similitude dans l'ensemble, qu'il varie peu de Strasbourg à Bayonne ou à la Rochelle, d'Étaples à Céret, ceci bien entendu sur le plan professionnel, on l'admet aisément. Il est pourtant des exceptions : les cures thermales axées sur une catégorie d'affections propre à chaque station, les régions touristiques et balnéaires où une clientèle extrêmement mobile vient saisonnièrement perturber le commerce local.

Au-delà de ces particularités, qui ne concernent qu'un nombre peu élevé de détaillants, les conditions d'existence du pharmacien et les problèmes qui lui sont posés quotidiennement, si semblables soient-ils, dépendent localement du contexte économique, du milieu géographique. Par leur variété, les régions françaises présentent tous les types et toutes les nuances possibles. Pour mieux les différencier, nous choisirons deux exemples qui figurent parmi les antipodes : l'Argonne rurale et l'Agglomération Parisienne.

### L'Argonne

Massif forestier, bien individualisé par son relief, l'Argonne s'étend du Sud-Est au Nord-Ouest, sur une cinquantaine de kilomètres, aux confins de la Champagne et de la Lorraine, dont il est séparé

<sup>1</sup> (244)

<sup>2</sup> (243).

par les « vides » relatifs des plaines crayeuses et des plateaux calcaires du Barrois. Une population clair-semée (15 habitants au km<sup>2</sup>) des ressources lui conférant une certaine unité et fondées sur le bois, l'élevage des bovins et ses dérivés, l'arbre fruitier, le blé et les fourrages, quelques petites usines, le bâtiment. L'Argonne forme un pays géographique ; mais qu'on l'aborde sous un angle ou un autre, il faut composer avec les statistiques et faire abstraction de toute donnée départementale puisqu'elle est inégalement répartie entre trois circonscriptions : Ardennes, Marne, Meuse, qui se recoupent en son centre. Les renseignements habituellement fournis par la documentation générale sont donc ici inapplicables.

L'habitat paraît extrêmement simple ; à l'exception de la Biesme, deux vallées essentielles : l'Aire à l'Est avec la route de Bar-le-Duc à Vouziers et les noyaux cantonaux de Clermont, Varennes et Grandpré, peuplés de 2.300 à 5.230 hts, le chef-lieu n'excédant pas 1.000 hts ; l'Aisne à l'Ouest, la principale, avec la route de Vitry-le-François à Vouziers, les cantons de Revigny, Triaucourt, Givry, Ste-Ménéhould, Ville-sur-Tourbe, Monthois et Vouziers, forts de 3.200 à 9.500 hts avec deux villes de 3.500 et 4.000 hts. Vouziers et Ste-Ménéhould jouissent de sites privilégiés, par leurs carrefours, plus particulièrement la seconde qui ajoute à la jonction des routes nationales très passagères de Reims et de Paris à Metz et à Francfort, celui d'une étape. D'où un marché actif et un centre commercial important, comparé au chiffre de la population. Les moyens de transport : l'automobile surtout, quelques services quotidiens de cars, accessoirement l'autorail. Les villes les plus proches : Bar-le-Duc, Verdun, Sedan, Charleville, Châlons-sur-Marne et Reims : 40 à 80 km, trois quarts d'heure à 1 h. 30 selon les lieux. Les deux dernières constituent les points de départ de l'approvisionnement pour les détaillants et une commande passée téléphoniquement avant 18 h est livrée le lendemain à la première heure. Au surplus, Paris, Melun et Nancy ne sont pas à plus de 200 km.

Au demeurant, le marché pharmaceutique argonnais fonctionne presque entièrement en circuit fermé et la clientèle ne s'adresse que très occasionnellement aux agglomérations périphériques précitées. L'habitat détermine l'équipement sanitaire et désigne presque à coup sûr le nombre de pharmacies. Le quotient est à peu près atteint, avec en principe une officine cantonale, au chef-lieu. Les visites médicales qui ont lieu à peu près partout dans le courant de l'après-midi, jointes aux horaires des transports situent une poussée assez appréciable de la clientèle à partir de 17 h. Le corps médical formule peu, du moins par rapport à l'avant guerre et la spécialité classique représente, selon les lieux de 75 à 85 % du chiffre d'affaires ; le reste consiste en produits vétérinaires, importants en raison de l'élevage (3 à 10 %), en diététique pour les nourrissons et les enfants en bas âge (5 %), en parfumerie et en hygiène médicale (1 à 2 % seulement), ce qui laisse à la préparation magistrale une marge de 4 à 14 %. Enfin, une mention spéciale à la région de Sainte-Ménéhould, Clermont-en-Argonne où interviennent deux incidentes : le passage qui procure un excédent de clientèle de 5 % environ, surtout en remèdes de grand public ainsi que la présence de préventoriums.

## L'Agglomération Parisienne

Avec bien plus d'acuité encore qu'en Argonne, la notion même de département, Seine, Seine-et-Oise, Seine-et-Marne, Oise démantelée, que l'on tronque ou que l'on imbrique sans aucun respect des réalités de la vie quotidienne, n'a plus aucun sens au regard du milieu biologique, pourtant lui aussi individualisé, pas plus qu'à celui de l'équipement sanitaire et de toute évidence, de la distribution des médicaments. Mais il n'est pas question de faire ici un procès.

Car c'est bien à l'échelon régional, agglomération de fait et îlots urbanisés de l'Ile-de-France (rurale pour quelques années encore), que doit être évalué et apprécié un des plus gros marchés du monde entier.

Immédiatement, soit dans un rayon de 40 à 50 km parcourus chaque jour par plusieurs centaines de milliers de travailleurs, près de 6.000.000 d'âmes, soit deux fois Paris ; des prestations pharmaceutiques, remboursées par la Caisse Primaire de la Sécurité Sociale, qui ont atteint, en 1956, 17 milliards 157 millions de francs soit 21 % des frais acquittés, pour 17 % des assurés, par cet organisme sur l'ensemble du territoire. Une formation unique en France, la Pharmacie des Hôpitaux qui centralise l'approvisionnement des établissements de la Ville de Paris, cité médicale dans la vaste cité.

En 1957, la capitale comptait 830 pharmacies, la Seine 2.070, la Seine-et-Oise 614, le tout 2.684 ; première conclusion : 18 % des détaillants pour 12 % seulement de la population française ; quotient favorable, apparemment ; à en juger par ces chiffres, la région n'est pas parmi les plus mal pourvues ; toutefois la densité décroît sensiblement, par zones concentriques, à partir du centre.

Cette impression se renforce, ainsi que nous l'avons souligné à l'examen du chiffre d'affaires,

corroborant les indications de la Sécurité Sociale, à celui de l'emploi qui, à Paris même et dans les communes suburbaines s'élève à 4, en moyenne, par officine, avec un total de 6.475 personnes. Enfin, une « Grande Pharmacie », soit un tiers des implantations métropolitaines, sise dans la plupart des quartiers commerçants, montre le chemin parcouru depuis 1750 où il n'y avait encore que 108 maîtres apothicaires. Laboratoires à portée de la main, répartiteurs livrant, selon le débit, de une à quatre fois par jour, le marché est à l'échelle d'une clientèle ouverte, réclamant à l'improviste aussi bien des spécialités en vente libre, que les médicaments les plus rares et les plus récentes acquisitions de la thérapeutique, sans oublier l'hygiène médicale, la diététique, la parfumerie qui s'attribuent, suivant les arrondissements, les classes sociales et l'orientation donnée à la présentation par le pharmacien lui-même, de 15 à 20 % du chiffre d'affaires. Il ne faut d'ailleurs pas confondre publicité, vitrine, extérieur, avec le sens de l'organisation impeccable, l'ordre qui doit régner dans toute officine, en vertu du caractère même de la profession. Or, il se renouvelle, pour le détaillant, le même problème que celui qui est posé à la plupart des laboratoires : l'exiguïté des locaux envahis par une foule d'objets conditionnés qui, en quelques heures, changent plusieurs fois de main. Et il n'est pas question de décentralisation, pas plus que d'agrandissement ; changer d'emplacement c'est possible, avec une autorisation, mais dans les limites du coût du bail commercial. Comment aussi assurer la résidence sur les lieux mêmes ? Dans les quartiers du centre, comme à St-Cloud ou à Aulnay-sous-Bois, sept officines sur dix, parfois neuf pour ne pas dire toutes, sont à l'étroit et les préparations magistrales (1 à 5 %) doivent se faire sur deux à trois mètres carrés, ainsi que les analyses médicales, encore plus défavorisées. Tout dépend donc de la célérité des répartiteurs grossistes et la rotation des stocks n'a plus le sens qu'on lui attribue habituellement.

Une des originalités de la région parisienne réside dans les pulsations de la clientèle. Eliminons d'abord le rythme saisonnier, qui porte sur les mois d'octobre à mars, le maximum intervenant, sauf en cas d'épidémie générale, à la fin de l'hiver.

Il existe une autre différence, autrement importante, entre les mouvements quotidiens selon que la pharmacie se trouve d'une part dans une zone commerciale très animée ou d'autre part dans un quartier résidentiel écarté. Les migrations alternantes des travailleurs transforment en passagers plus du tiers de la population. Deux cas peuvent se produire, ou achat « en grappes », de onze heures et demi à deux heures, sur les lieux mêmes de l'emploi, ou commande, également par groupes de dix à cinquante voire cent personnes à la fois, dès les premières heures de la journée ou tard le soir, au retour. Cette pulsation intervient, avec un court décalage, tantôt au point de départ, tantôt à celui d'arrivée : Saint-Cloud et Saint-Lazare par exemple (un quart d'heure de trajet). Mobilité, évidemment, mais aussi et très certainement, fidélité. Le manque de temps, inhérent aux conditions de vie et à son rythme, n'y est pas étranger. Cependant le public parisien est, toutes proportions gardées, beaucoup plus stable qu'on le pense généralement. Déterminisme qui veut, selon un récent sondage, que quatre-vingt personnes sur cent aillent régulièrement chez le même détaillant.

Corollaires à ce déplacement : rapidité du service durant les trois ou quatre « coup de feu » séparés par des temps morts heureusement assez longs, mais surtout allongement des heures d'ouverture qui peuvent s'étaler de 7 h. 30 à minuit et même à 2 heures du matin (exceptionnellement, la nuit entière, en plus de la garde réglementaire). Que les Parisiens y trouvent satisfaction, il n'est pas permis d'en douter, toutefois, le fait d'assurer trois roulements de personnel entraîne des charges coûteuses, partiellement couvertes par l'indemnité nocturne. Si bien que la grande majorité des détaillants ouvre raisonnablement, de 7 h-8 h 30 à 11 h-0 h 30, selon les habitudes, selon le micro-climat de ses usagers.

La carte des pharmacies de la région parisienne ne doit donc nous apporter aucune surprise :

- \* Densité plus élevée dans les quartiers plus fortement peuplés ; elle fait ressortir, et c'est naturel, les zones résidentielles surchargées des 11<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> à 20<sup>e</sup> arrondissements, ou, beaucoup plus lâches, du 16<sup>e</sup> arrondissement et de certaines communes de la banlieue Ouest (Neuilly, Suresnes, St-Cloud) et Sud (Sceaux, Anthony).

- \* Conjonction entre les officines, les centres commerciaux et les marchés, les noyaux anciens d'urbanisation en banlieue, préférence pour les carrefours, à condition qu'ils correspondent au débouché des moyens de transport, souterrain comme en surface, aux gares de la S.N.C.F. Des exemples, il n'en manque pas : les boulevards partant de la place de la République et se dirigeant vers les îlots surpeuplés de la Nation et de Belleville ; les alignements des rues fréquentées encadrant le marché de la Villette ou celui de Vaugirard ; les épicentres qui voient passer quotidiennement plusieurs centaines de milliers de passagers, images du cosmopolitisme parisien : Saint-Lazare, Champs-Élysées, Sèvres Babylone, confins du Temple.

- \* L'évolution de l'agglomération, dans son peuplement et, tout spécialement dans la forme de

l'habitat, n'est pas sans inquiéter les urbanistes. La pharmacie doit suivre de près le mouvement qui tend à canaliser les nouveaux logements vers la périphérie afin d'aérer au maximum la capitale. Elle a déjà réagi, transférant des officines devenues inutiles dans le centre déserté par ses habitants, vers des quartiers en expansion comme le 15<sup>e</sup> arrondissement et vers les portes ou les boulevards extérieurs. Mais de part et d'autre de ces derniers, plusieurs dizaines de groupes d'immeubles de 200 logements et plus ont été construits depuis dix ans, qui agglomèrent, plus encore qu'autrefois, 500, 1.000, 2.000 personnes (bientôt 10.000 et 15.000) dans des cités résidentielles. Celles-ci parsèment la banlieue, éparpillées de Clichy-sous-Bois et de Sevran à la Vallée de Chevreuse et de Créteil à St-Germain-en-Laye. Certaines communes ont vu en l'espace de quelques années leur population augmenter dans des proportions anormales ; Poissy : + 5.735 de 1954 à 1958 ; Bondy : + 8.458 ; Rueil-Malmaison : + 11.737. L'équipement commercial n'a suivi que très tardivement, d'abord spontané et embryonnaire, puis organisé. Des centres modernes sont désormais prévus ; la pharmacie se doit d'être présente ; mais soumise à une autorisation, à un quotient jouant avec des tranches liées aux recensements, sa densité n'est plus conforme aux besoins, non seulement dans les exemples extrêmes précités, mais dans beaucoup d'autres cas encore. Or, toutes ces unités d'habitation ont un point commun : les familles, les enfants sur lesquels doit porter en priorité l'attention de tous.

### ROLE DU PHARMACIEN — PERSPECTIVES

L'officine est-elle à l'échelle des exigences économiques et professionnelles ? La question a été tout récemment posée<sup>1</sup>. Certes, l'évolution pharmaceutique se poursuit depuis des siècles, témoin le matériel mis au point par le détaillant lui-même. Il serait vain, selon Sérusclat, de croire que la forme d'organisation de la distribution des médicaments ait atteint un stade définitif et que la position du pharmacien soit de temporiser, de défendre une conception à laquelle il attache aujourd'hui une valeur.

Où en est-on ? Un simple magasin de distribution de petites boîtes, trop commercial d'aspect, avec des affiches sollicitant un achat ? Il a été répondu à ces observations superficielles :

« La thérapeutique est individuelle. Le succès des spécialités a des causes complexes dont la présentation n'est pas une des moindres<sup>2</sup>. » A cette remarque du Pr Hazard, viennent s'ajouter les thèses de Brun, centrées autour d'une idée-force.

« Distribuer des remèdes n'est pas un simple rôle mécanique, mais une action subordonnée à tout un complexe psychologique »<sup>3</sup>. Un climat exceptionnel doit en effet s'établir entre le pharmacien et le malade, avide du moindre mot d'explication, d'encouragement, et qui part déçu sans autre chose qu'un assortiment de boîtes et de flacons hétéroclites. Brun rappelle en son temps cet impératif de la santé : il y a des cas, mais il y a surtout des hommes à guérir, qui se présentent avec la mentalité d'isolés, de séparés du reste de la communauté par leur propre affection. Le pharmacien, comme le médecin, se doit par conséquent de valoriser le médicament aux yeux de son client et « l'intérêt de la chlorpromazine dépend pour une large part des conditions d'administration. » Brun va plus loin, car l'action curative peut être, dans certaines circonstances, presque entièrement d'origine psychologique. Une telle mise au point, replaçant le pharmacien dans son véritable cadre, était nécessaire, à l'heure où sous les effets conjugués de l'accumulation des spécialités, du débit en grande série et des obligations bureaucratiques, sa tâche devient de plus en plus délicate.

Des idées beaucoup plus révolutionnaires ont été émises par Huguet<sup>4</sup>. Les changements qui se sont opérés depuis quelques dizaines d'années procèdent de trois facteurs : les conditions sociales, les thérapeutiques qui sont passées successivement des simples aux principes actifs, à la chimie de synthèse et même à la physique nucléaire encore embryonnaire, enfin la conjoncture économique. Pour faire face à l'industrialisation inhérente à cette évolution, une solution hardie : le malade s'adresse à l'officine la plus proche, placée en relai et disposant d'un simple stock de sécurité pour les urgences ; à son tour l'antenne transmet par téléphone les commandes de préparations à un centre pharmaceutique, équipé lui-même pour traiter directement les produits de base et procéder à la mise en forme. Les médi-

<sup>1</sup> (253).

<sup>2</sup> (207).

<sup>3</sup> (218).

<sup>4</sup> (232).

caments sont ensuite expédiés, en retour et dans les meilleurs délais à chacun des maillons de la chaîne. Le soin de fabriquer la matière première sera réservé à quelques gros producteurs, capables de débiter rapidement des tonnages élevés. En conséquence, le répartiteur disparaît. Collectivisme privé, société pharmaceutique conservant le principe du capital, le détaillant étant considéré comme un employé : une telle adaptation, simple dans son essence, risquerait de soulever des difficultés certainement insurmontables dans la situation présente : bouleversements d'ordre professionnel, reconversion qui n'irait pas, au moins durant une longue période, sans profonds déséquilibres. A-t-on surtout songé au coût de l'équipement des centres pharmaceutiques qui, géographiquement, devraient être créés de toutes pièces dans des villes situées à une cinquantaine de kilomètres les unes des autres, chefs-lieux de département ou d'arrondissement ? Sans compter une foule d'inconvénients de tout ordre.

L'évolution est un phénomène irréversible et le Professeur A. Meunier, comparant dans ses notes de cours, spécialité et préparation magistrale, affirme que ce sont deux choses différentes qui souvent se complètent. La première qui relève de l'industrie est préparée à l'avance à l'usage de nombreux malades, la seconde est fonction du diagnostic médical et s'adapte au cas particulier. Le pharmacien la compose et la dose pour le seul malade à qui elle est destinée.

\* Dans les circonstances actuelles, qui font de la santé un bien collectif, un bien commun, il ne faut pas que le rôle du pharmacien soit tenu par un agent répartiteur irresponsable, un robot, un homme d'affaires.

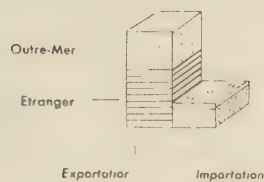
\* Dans ses rapports avec le malade, connaissant la composition et l'action du médicament, le pharmacien s'intéresse au client, à sa maladie, à ses angoisses. Se tenant au courant de la thérapeutique, il est l'intermédiaire entre le médecin et le malade, aidant celui-ci au besoin dans ses contacts avec les divers organismes sociaux.

\* Dans son quartier, dans sa ville, dans son village, par là même que la porte de son officine s'ouvre sur la rue, donnant ainsi une rare facilité d'accès, il reste le confident et le conseiller, notamment en milieu rural.

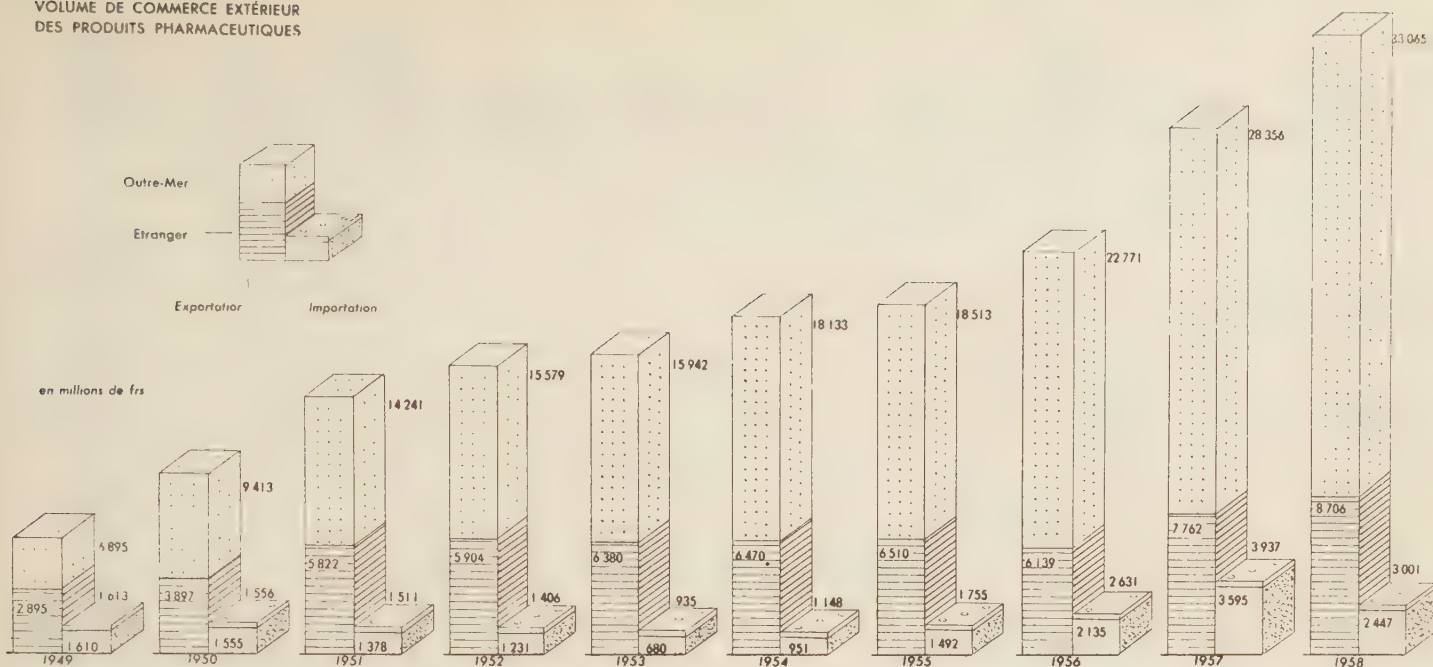
\* On oublie trop cette mission sociale du pharmacien, pour ne voir en lui souvent par jalousie, qu'un commerçant comme un autre. Et pourtant, son métier lui confère un éclat particulier dans ce domaine spécial où se côtoient misères physiques et morales. Le pharmacien qui comprend sa profession, disons plus exactement sa mission, conclut le Professeur Meunier à ses élèves, doit être pour ceux qui l'entourent un symbole et un exemple. Il effectue un véritable service et doit tenir sa place parmi les élites de la Nation.



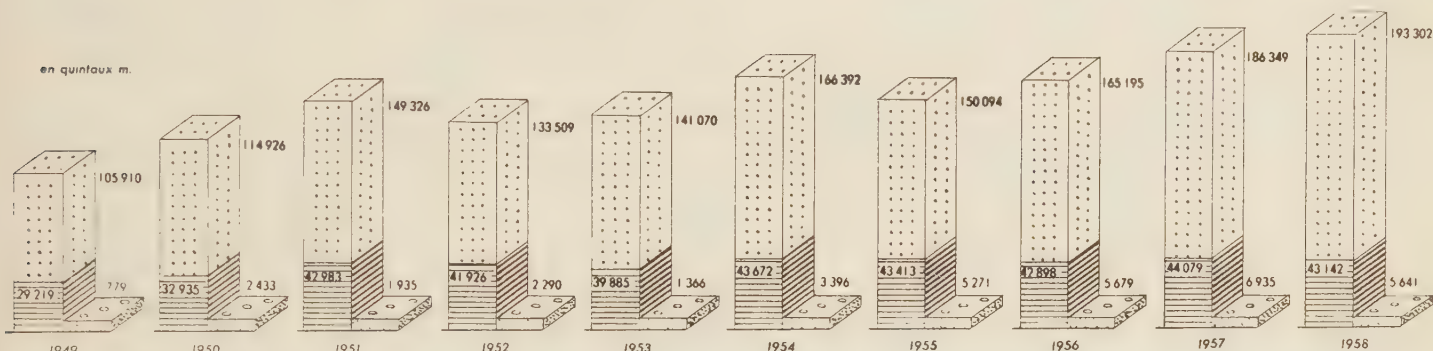
# VOLUME DE COMMERCE EXTERIEUR DES PRODUITS PHARMACEUTIQUES



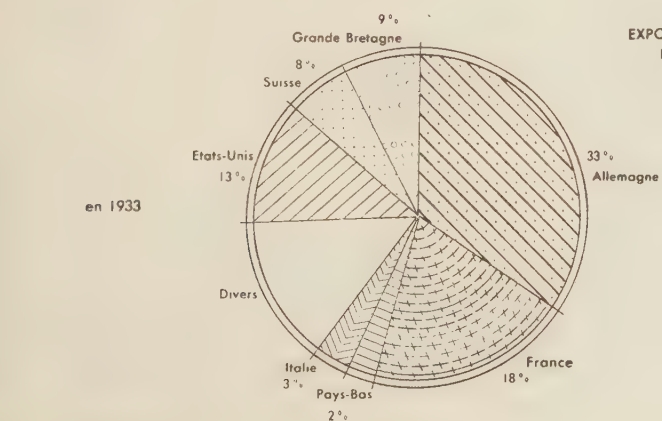
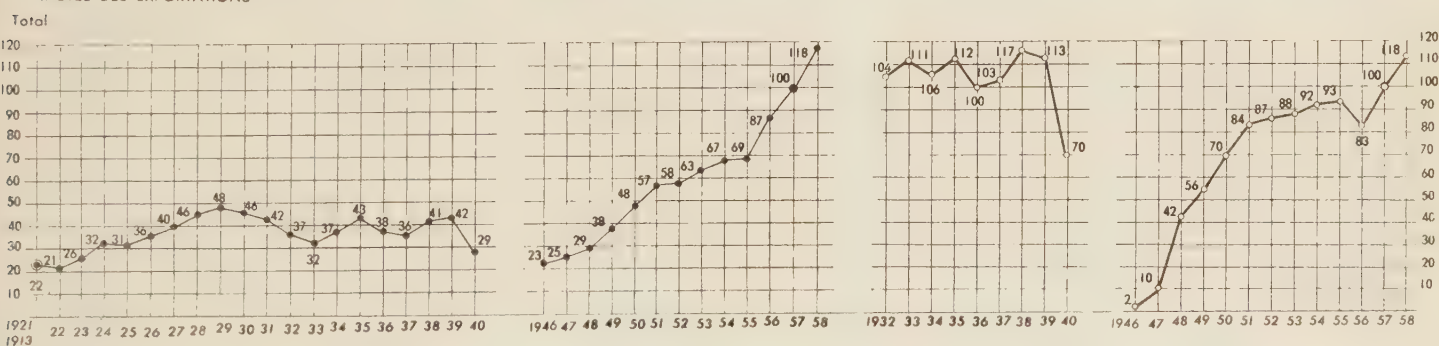
en millions de frs



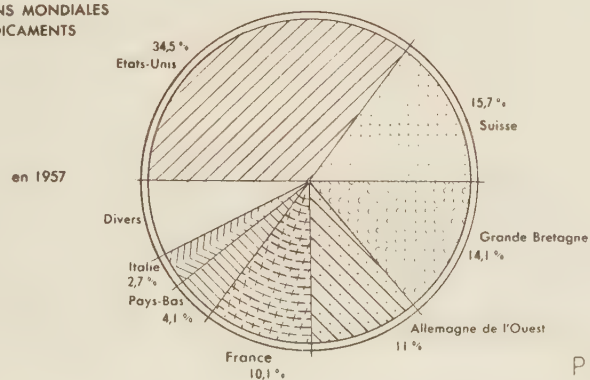
en quintaux m.

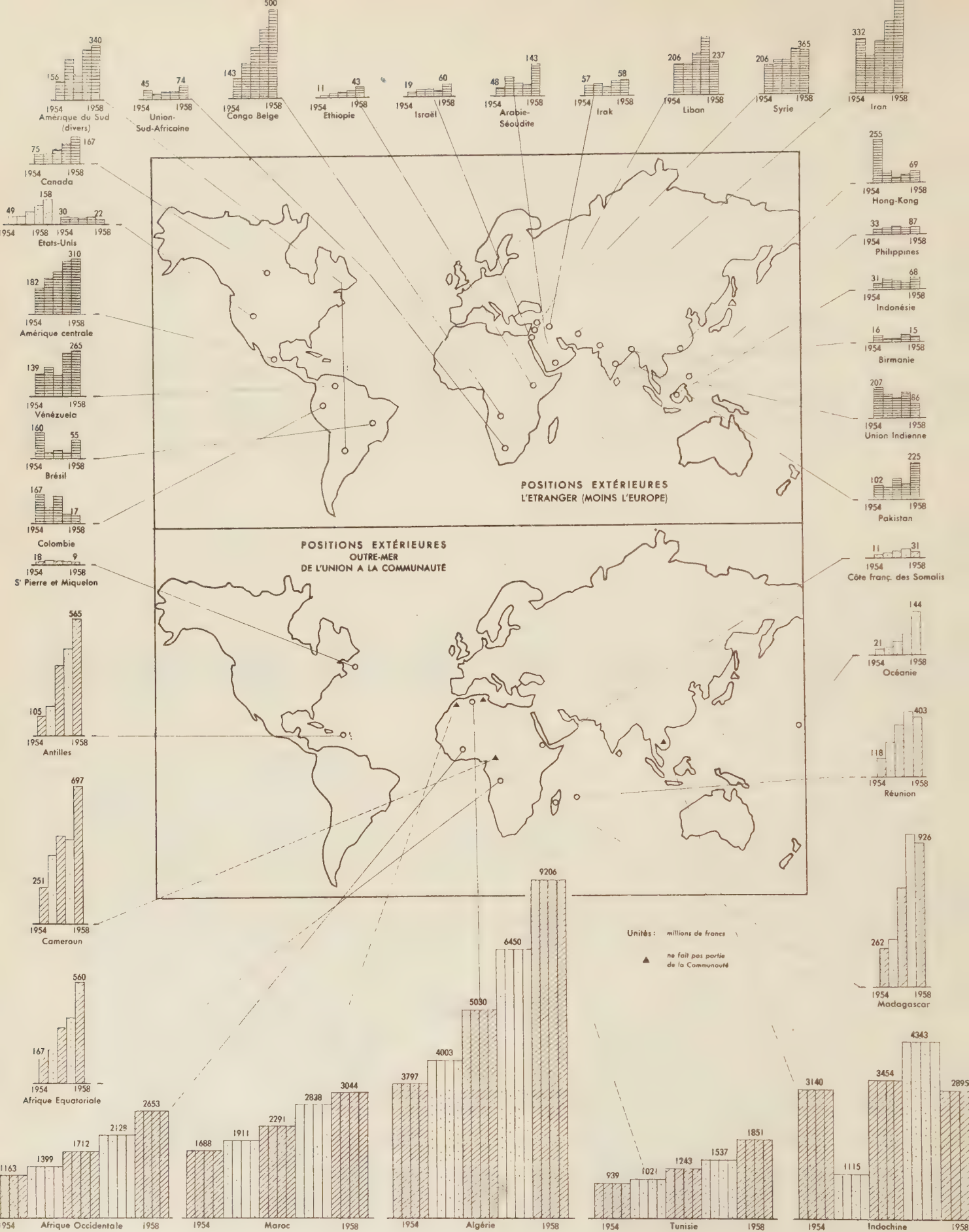


INDICE DES EXPORTATIONS Base 100 en 1957



## EXPORTATIONS MONDIALES DES MÉDICAMENTS





## CHAPITRE XII

# LES POSITIONS EXTÉRIEURES

Les médicaments et les matières qui servent à les fabriquer figurent parmi les produits qui franchissent le plus facilement les déserts et les océans, mais surtout les frontières, même lorsque les peuples voient brutalement leurs querelles, et ceci au nom du sentiment d'humanité.

### Eléments permanents

Ce principe ainsi vient en tête de tous les facteurs qui commandent le marché pharmaceutique mondial. Il découle de la notion d'œcoumène, c'est-à-dire de la sauvegarde de la santé publique par-delà les restrictions dans un pays. A cet égard, le Congrès des Spécialités demandait déjà, en 1900, des garanties : que les droits *ad valorem* n'excèdent pas 10 % de la valeur moyenne des remèdes conditionnés <sup>1</sup>.

Au début du siècle comme aujourd'hui, la politique de nos laboratoires se réfère à ce caractère supra-national, à cette universalité dont le corollaire doit leur servir de guide, « exporter le produit c'est bien, mais la science et la découverte font beaucoup plus pour le renom à l'étranger <sup>2</sup> ». Car, et nous devons bien nous en persuader, toutes barrières douanières levées, la valeur marchande de la pénicilline, si élevée soit-elle, n'est rien sans sa valeur scientifique, sans ce puissant moteur qu'est la conscience acquise qu'un homme se trouve très probablement quelque part en face de la mort et qu'une boîte d'ampoules est susceptible de le sauver, qu'il est encore temps.

On n'exporte pas la cortisone ou la phénothiazine avec les mêmes données conjoncturelles que celles qui régissent, pour les autres biens de consommation, les cycles économiques.

Que notre rayonnement culturel ait été, séquelle de la guerre, quelque peu assombri, la recherche se poursuit, la production est sur plusieurs fronts excédentaire, les médecins étrangers ont repris le chemin de la France, renoué des relations scientifiques et nous sommes présents dans toutes les confrontations, dans toutes les journées internationales ; les publications médicales et pharmaceutiques, notamment celles des entreprises, peuvent être certainement, elles aussi, une des meilleures formes de propagande.

<sup>1</sup> (3).

<sup>1</sup> Roussel-Uclaf.

Ce qui compte surtout, confirmant les thèses des laboratoires, c'est le nom, la spécialité et non le remède anonyme. Deux courants contribuent à ce succès : l'appréciation des étrangers venus dans le pays d'origine du produit, sa pénétration, puis un enracinement solide au-dehors. Même en ces temps d'instabilité, même quand un médicament en surclasse un autre, la marque demeure, lorsqu'elle sait conserver rang et qualité durant de longues années.

## Cadre général

Bien que possédant leurs caractères propres, les produits pharmaceutiques s'intègrent dans un tout : la politique commerciale. D'abord, parce que les échanges d'un pays sont, pour une bonne part, dans la dépendance de la répartition des ressources naturelles sur le globe, ainsi que dans celle du potentiel industriel d'un nombre encore limité de nations. Il en résulte un double flux : appel de matière première et recherche de débouchés pour les médicaments composés ; cette interpénétration d'intérêts conduit à la concurrence, mais aussi à des concessions réciproques aux importations comme aux exportations.

Les fluctuations du commerce extérieur ne sont pas toujours commodes à suivre. Dès 1900, le mouvement géographique des spécialités échappe à la statistique. Nous serions mieux renseignés aujourd'hui, pour les comparaisons d'un pays à l'autre, si les rubriques et les conceptions étaient identiques. Ce qui n'est pas le cas. La variation des échanges d'une année à l'autre est fonction de l'interférence des activités économiques et des prix d'une part, de l'état sanitaire, des crises, des épidémies d'autre part ; d'où des oscillations circonstancielles très prononcées.

La situation monétaire et les prix intérieurs entrent en jeu ; dévaluations successives et chroniques, alignements et mesures équivalentes mettent un frein aux importations de produits étrangers devenus plus chers et favorisent les expéditions de médicaments devenus meilleur marché. L'histoire du franc a connu, depuis la fin de la première guerre mondiale, plusieurs périodes critiques, dont il importe de tenir compte : 1926-1928 ; 1936-1938 ; 1947-1949 ; 1950-1952 ; plus près encore, en 1957 et à la fin de l'année 1958, où est intervenue une dévaluation de 17 %. Il faut encore savoir dans quelle mesure les Etats apportent ou non, en vertu de leur politique économique, des restrictions à la circulation des marchandises. Décidée en 1938, effectuée à 50 % en 1949, à 75 % en 1951, suspendue en 1952 par suite d'un déficit à l'Union Européenne des Paiements, la libération des échanges a été rétabli, dans une conception nouvelle, avec la signature du Traité de Rome instituant un Marché Commun pour six pays de l'Europe Occidentale.

## LES IMPORTATIONS

« Dans une grande Nation, la Santé Publique ne doit dépendre, pour les médicaments essentiels, ni directement, ni indirectement de l'importation <sup>1</sup>. »

La France l'a bien compris par deux fois : après la première guerre mondiale lorsqu'elle appuya la pharmacie sur une jeune industrie des matières colorantes et, lorsque sous l'influence du P<sup>r</sup> Perrot, tenta de produire sur son territoire ou en Afrique les plantes dont elle ne pouvait disposer auparavant ; après la seconde guerre mondiale aussi, en relevant rapidement son industrie pharmaceutique jugulée durant les hostilités et en mettant sur pied les unités de base indispensables pour prendre le relai des nouveaux produits, dont les antibiotiques. Nous continuons cependant à faire appel à l'Outre-Mer et à l'Etranger ; nos échanges portent sur des matières premières dont nous ne pouvons pas nous passer ou sur des spécialités, débouchés pour les autres pays comme pour le nôtre, et pour lesquelles nous avons consenti des concessions réciproques. Dans les deux cas, les médicaments peuvent nous être envoyés tantôt par l'Etat qui récolte ou qui fabrique, tantôt par un tiers, appelé « pays de provenance ». Dans ses thèses sur l' « Importation des Produits Pharmaceutiques en France » <sup>2</sup>, Mlle Lacoste s'est particulièrement attachée à en définir les principes directeurs, les lignes essentielles, à en expliquer le délicat

<sup>1</sup> (207) P. Pasquier.

<sup>2</sup> (236).

mécanisme. Elle le fit surtout à une date, 1950, qui annonce, sur ce chapitre, un tournant de notre commerce extérieur, car les cinq années qui suivirent la fin des hostilités marqueront le passage de la dépendance de l'étranger à une reprise de notre propre économie. Pour en suivre les principales phases, nous devons nous imprégner de cette double notion : le ravitaillement en médicaments doit se faire sous le signe du libéralisme, sinon la Santé Publique risque d'en souffrir ; il s'insère dans une politique plus générale, incluant notre commerce extérieur au sein des organisations supranationales.

## Historique

L'apport de drogues en Europe fut pendant près de deux millénaires, l'apanage des peuples commerçants, d'abord du Bassin Méditerranée, puis, après la Renaissance, des pays riverains de l'Atlantique et de la Manche. A Rome déjà, des marchands spécialisés contrôlaient les entrepôts de marchandises précieuses provenant du Proche-Orient. En France, tandis que les druides se contentaient des plantes indigènes, les missionnaires apportèrent les drogues du Levant. Survinrent ensuite les Arabes, dont les remèdes et la science médicale se propagèrent rapidement dans tout le monde méditerranéen, cependant que leurs épices étaient prises en charge par des armateurs grecs et surtout vénitiens. Elles étaient ensuite acheminées en France vers les foires de Beaucaire, Lyon, de Champagne, de Saint-Denis et de Guébray. Des ambulants les redistribuaient ensuite aux apothicaires. La suprématie de Venise s'effondre avec l'ouverture de la route des Indes par les Portugais, auxquels bientôt se substitueront Espagnols et Hollandais. Ces derniers s'arrogent le monopole des drogues dont l'entrée en France sera règlementée, à partir du règne de Charles VIII, par toute une série d'ordonnances portant sur leur acheminement comme sur le négoce. Une sorte de polarisation sur certaines villes s'institue : les produits originaires de l'Orient, par mer, via Marseille, par voie de terre, via Lyon, ceux du Nouveau Monde et de l'Extrême-Orient, via Rouen et la Rochelle. Ils acquittent un droit d'entrée, avec cachet aux armes de ces cités, après contrôle par la corporation locale. Colbert dotera ensuite le commerce extérieur d'un cadre assez libre dans son esprit et qui permettra très tôt l'importation des premières spécialités, ainsi les tablettes pectorales et le baume de tolu.

Le XIX<sup>e</sup> siècle va perturber, par l'extraction des alcaloïdes notamment, le cours normal de nos importations de plantes médicinales. Très recherchées, ainsi que leurs principes, certaines d'entre elles seront bientôt au pouvoir de nouveaux monopoles et les transactions conduiront à la conclusion d'accords internationaux pour le plus grand profit des ports de Londres et d'Amsterdam. Le problème des matières premières chimiques deviendra inquiétant à son tour, vers la fin du siècle, avec l'écrasante supériorité de l'Allemagne dont l'organo-synthèse pourra, en quelques décades, inonder de ses produits purs le reste du monde. La situation des médicaments proprement dits aura entre temps évolué : interdits aux entrées en 1817, à moins qu'ils n'aient été réclamés par une Ecole de Pharmacie, ils seront admis en 1881, s'ils se conforment à la pharmacopée et moyennant un droit égal à 10 % de leur valeur en douane. Plus tard, le tarif de 1927 exigera la réciprocité, ce qui eut pour effet d'exclure l'U.R.S.S. et le Japon.

## Les vingt-cinq dernières années

Le quart de siècle 1935-1960 aura été, sous tous les rapports, particulièrement perturbé. Pourquoi, et M. L. Lacoste pose cette question<sup>1</sup>, a-t-on aujourd'hui encore recours à certaines importations ? Justifiées ou non en 1950, le sont-elles encore aujourd'hui, à quelques variantes près ? A quels critères se rapporter ?

### *La Production*

- est exclue, sur le territoire métropolitain : ainsi, boldo, ipéca, quinquina, bore ;
- n'intervient qu'après un délai variable, lorsqu'il s'agit de thérapeutiques nouvelles ;
- demeure en permanence ou est temporairement insuffisante : opium, belladone, iode, huiles de poissons, glandes, boyaux de mouton, gluconate de calcium ; fait normal pour quelques matières, accidentel pour d'autres, comme l'insuline entre 1940 et 1950 ;
- cesse parce que les prix de revient se maintiennent à un niveau trop élevé, observation valable

<sup>1</sup> (236).

pour quantités de plantes officinales et des sels minéraux ; si la libération des prix intervient, les commandes à l'étranger se raréfient ;

— est influencée par des monopoles, des ententes internationales ou des brevets d'invention, armes efficaces pour quelques médicaments essentiels.

#### *La technique*

— n'a pas su vaincre les obstacles économiques entravant des fabrications industrielles rentables ;

— n'a pas mis au point les synthèses permettant, sous les réserves précédentes, de lever les hypothèques.

Quatre périodes marquent les changements opérés dans le commerce extérieur, en ce qui concerne les entrées, selon les conditions du moment :

### **Avant 1939**

— règlement de 1927, dit de réciprocité ; accord international sur les stupéfiants en 1931 ; transfert libre des devises, malgré quelques restrictions, en 1938, mais contingentement en volume, pour une durée variable ;

— en 1938, les importations pharmaceutiques (matière première : 160 millions de f, médicaments conditionnés : 45 millions, représentant respectivement 160.530 qm et 35.720 qm) sont relativement négligeables par rapport aux autres postes ; balance très favorable au surplus, puisqu'elle le penche à dix contre un du côté des exportations ;

— nos fournisseurs : l'Union Economique Belgo-Luxembourgeoise (20.030 qm), la Grande-Bretagne (7.090 qm), l'Italie (1.510 qm), les Etats-Unis (700 qm) et l'Allemagne (510 qm).

### **Durant les hostilités**

fut instauré un système de répartition des produits raréfiés, par suite de la prohibition générale des devises et des marchandises, sous la pression des événements et en application des décrets de l'été 1938 organisant la Nation pour le temps de guerre. Mesures renforcées peu après par l'occupation allemande, devenue effective sur tout le territoire à l'automne 1942. L'Allemagne impose ses propres fabrications, elles-mêmes délivrées à petites doses ; les achats effectués chez des Non-Belligérants le seront dans des conditions précaires (écorces de quinquina, insuline). En revanche, un remarquable effort sera fait, sur notre propre sol, à l'égard du pavot à opium et des sels d'iode.

### **Retour à une situation normale (1945-1950)**

Dès la Libération, un programme sanitaire d'urgence est instauré. Pour le réaliser, des missions d'achat partent à l'étranger : Etats-Unis, Canada, Grande-Bretagne et Allemagne, priorité étant accordée aux antibiotiques (pénicilline et streptomycine) aux hormones (insuline, cortisone) et, pour la distribution, aux Forces Armées. Les groupements d'importation, créés en 1939, reprennent leurs activités, se substituent progressivement aux missions, notamment pour des produits de grande consommation.

Pour illustrer l'importance de l'effort et la dépendance de la France durant cette période de disette, rappelons que le montant du programme fut de 26 millions de dollars en 1946 (3.120 millions de francs <sup>1</sup>), de 20 millions en 1947, de 12,6 millions durant le premier semestre 1948, de 22,9 millions entre juillet 1948 et juin 1949, enfin de 12,6 millions l'année suivante. Parallèlement, l'industrie française se hâtait de reprendre les fabrications courantes, couvrant nos besoins en période normale. Elle y parvenait en moins de deux ans pour l'acide acétylsalicylique, par exemple (400 qm importée en 1945, 250 seulement en 1946, rien en 1947) ; même redressement pour le gluconate de calcium (300 qm en 1946, 125 en

<sup>1</sup> Au taux de 1 dollar pour 119 f au début de l'année 1946.

1946, 20 en 1947), pour la spartéine (500 kg, puis 250 kg), l'éphédrine, le benzoate de soude, la progestérone.

Si, depuis 1948, l'aide américaine, connue encore sous le nom de Plan Marshall, apporte son concours à la pharmacie, l'amélioration de notre production entraînera en revanche, assez rapidement, la suppression des commandes inhabituelles à l'étranger. Que des produits nouveaux surgissent, la France ne les importera plus que durant le temps nécessaire, quelques mois à un an, à la mise sur pied, chez nous, des unités de fabrication correspondantes. L'intensification de la recherche y contribue aussi dans une large mesure. Après la pénicilline, ce sera le tour de la streptomycine, de l'acide para-amino-salicylique, de la méthionine, de la tubocurarine, de la rutine et de la vitamine B12. L'année 1950 fait date. Malgré l'accroissement de la consommation intérieure en produits d'avant-garde, malgré celle de l'Outre-Mer et en dépit de l'augmentation des prix mondiaux pour les remèdes très valorisés, nos importations se sont résorbées, revenues au taux de 1938, à l'exception des antibiotiques pour lesquels il faudra patienter quelques années encore. Elles se stabilisent à 1.550 millions de f et 2.430 qm pour les médicaments ; toutefois les matières premières figurent encore aux entrées pour 4.050 millions de f.

### Depuis 1950

Les importations de produits pharmaceutiques ont doublé durant les cinq dernières années : 3.000 millions de f contre 1.550 et 5.640 qm contre 2.430. Elles ne représentent en fait, malgré cette évolution défavorable, qu'un douzième des exportations de médicaments. Ce qui paraît rassurant. La progression des produits de base, 4.756 millions de f contre 1.416, serait plus inquiétante. Elle consiste principalement en vitamines, opothérapie, antibiotiques et même certains alcools. De deux choses l'une, où il faut l'imputer à un accident, la grippe asiatique pour 1957 et 1958, ou cette épidémie n'est que partiellement responsable du gonflement. Il semble bien que cette explication serre la vérité d'assez près plusieurs remèdes appartenant aux catégories précédentes étant fournis en vrac par les Etats-Unis, la Grande-Bretagne, l'Allemagne, les Pays-Bas et le Danemark, pour être conditionnés en France. Procédé valable, dira-t-on, parce qu'il y a contrepartie et aussi parce que notre propre capacité de production est à son maximum ? Est-ce bien exact, et une politique de facilité ne risque-t-elle pas de se retourner contre ceux qui la pratiquent ? A partir de 1950, les importations sont partiellement libérées, la procédure assouplie. Une licence est cependant requise pour pouvoir introduire des marchandises de l'étranger. M. L. Lacoste rappelle, à ce sujet, que le Ministère de la Santé Publique veille à satisfaire, au mieux, les besoins de la France ; le Service de la Pharmacie établit les plans d'importation en collaboration avec les Organismes Professionnels, qui collectent les demandes et examinent l'état des ressources. Des accords commerciaux reconductibles sont ensuite conclus, et les autorisations demandées par les laboratoires peuvent alors être honorées ; il en est ainsi, par exemple, pour les hormones. Les droits de douanes frappent d'ailleurs beaucoup plus les spécialités, les demi-transformés, comme les poudres opothérapiques (20 % de la valeur), que les matières premières, comme les glandes (5 %).

Le Marché Commun va modifier et ce mécanisme, et nos programmes, et les droits. Les médicaments en provenance de nos partenaires franchiront les frontières sans barrières douanières. Des négociations ont été ouvertes en vue d'aboutir à une libre convertibilité des monnaies. Lettre et esprit peuvent changer ; il n'en reste pas moins qu'une option doit être prise pour accroître le potentiel pharmaceutique français. Cet objectif ne sera atteint qu'au prix d'un minimum d'importations. A nous de ne pas les laisser s'hypertrophier.

### LES EXPORTATIONS

Développé sur une longue période (1913-1958), l'indice des exportations, calculé sur la base 100 en 1957 et compte tenu des variations du franc, indice calculé selon Divisia<sup>1</sup>, poursuit sa marche ascendante depuis 1946, passant de 23 au lendemain de la Libération, à 118 en 1958. Notre situation s'est donc considérablement améliorée et semble beaucoup plus favorable que durant l'entre deux guerres, où l'indice avait oscillé entre 30 et 50. En réalité, cette évaluation brute, si instructive soit-elle, ne peut

<sup>1</sup> « Le Franc Perdu ». Paris, S.E.R.P. 1957.

être utilisée que comme point de départ ; car ses éléments constitutifs doivent être suivis, surtout aujourd'hui, avec beaucoup d'attention. Ceci, parce que :

— l'on enregistre, notamment depuis 1935, un très sensible déplacement au profit des pays de la zone franc, alors que la progression en direction de l'étranger n'a pas suivi le même rythme ;

— notre clientèle a varié, ainsi que nos méthodes, puisque nous fabriquons à l'extérieur, attitude qui nous rapporte des devises non comprises dans les statistiques ci-dessus ;

— l'indice ne concerne que les produits pharmaceutiques, tels qu'ils se présentent dans la nomenclature douanière : opothérapie, sérologie, ferments, médicaments conditionnés ou non, ouates, pansements et préparations opacifiantes, à l'exclusion des produits purs en vrac, désignés sous d'autres rubriques dont il faut évidemment tenir d'autant plus compte qu'ils alimentent nos laboratoires situés à l'étranger ;

— notre place n'est plus exactement la même sur les marchés mondiaux, pas plus que celle de la pharmacie au sein de notre commerce extérieur.

## ÉVOLUTION DEPUIS LE DÉBUT DU XX<sup>e</sup> SIÈCLE

### Avant la guerre de 1914-1918

La France tenait alors la première place, devant la Grande-Bretagne et les Etats-Unis. Elle le devait à la réputation de ses remèdes dans beaucoup de pays, à son rayonnement scientifique et à la pénétration des idées médicales. La pharmacie se trouve en tête des industries exportatrices ; vingt firmes y contribuent dès 1900, elles seront cinquante en 1913 ; leurs meilleures armes : la publicité d'une part, des groupeurs, système estimé plus souple que le commerce de gros, d'autre part. Les tonnages doublent en quinze ans : 65.000 qm en 1900, 73.000 en 1905, 122.900 en 1913. Parmi nos clients les plus fidèles : l'Amérique Latine, Argentine (16 %), Brésil (13 %), Venezuela, Equateur, Pérou, Uruguay, Colombie (10 %) ; les Etats-Unis (4 %) ; en Europe, la Belgique (5 %), la Grande-Bretagne (5 %), la Turquie et la Russie (3 %). Nous sommes aussi présents au Maroc et aux Philippines. D'ailleurs la lutte se circonscrit entre quelques états seulement : Grande-Bretagne, Etats-Unis, Belgique et Allemagne. De cette dernière vient la menace qui pèse sur nos échanges. Selon les rapports de nos conseillers commerciaux, si nous réussissons à Damas, notre rivale d'Outre-Rhin gagne à Smyrne, et nous sommes dos à dos à Beyrouth ; car au Proche-Orient, le moindre effort est couronné de succès : 50 % des produits vendus en Turquie, par exemple, sont d'origine française. Un point noir : nos exportations se composent presque exclusivement de spécialités ; inversement, appuyée sur une puissante industrie des matières colorantes, la droguerie allemande fait prime en Italie, en Scandinavie et aux Etats-Unis où de surcroît de nombreux médecins et pharmaciens sont originaires de l'Europe Centrale. Petit à petit, l'Allemagne prend pied en Amérique Latine ; seul, le Canada lui demeure fermé. Il faut dire aussi qu'à cette époque, on se heurtait un peu partout à des incohérences législatives : liberté en Italie, barrages fédéraux aux Etats-Unis, doublés d'une réglementation propre à chaque état.

Surviennent les hostilités, qui vont quelque peu bousculer les positions acquises.

### De 1918 à 1938

Malgré l'avalissement du mark, l'Allemagne a encore conservé certains avantages : coût peu élevé de la main-d'œuvre, usines chimiques amorties de longue date, alors que la France commence seulement à développer les siennes. Il faudra donc encore compter avec les Allemands. Mais si la France reprend la primauté, avec des méthodes de prospection plus empiriques que scientifiques, elle doit également rénover sa politique. Il ne s'agit plus seulement d'envoyer un médicament au loin, mais de composer entre plusieurs solutions ;

— exporter des produits finis, prêts à être détaillés, grâce, tantôt à des agents dépositaires, tantôt à des commissionnaires qui représentent soit une seule entreprise, soit quelques laboratoires à la fois ;

— exporter des matières premières en vrac ou demi-vrac, le conditionnement étant assuré sur place par des fabricants indigènes qui reçoivent de France les principes actifs et les excipients ;

— installer, sur les principaux marchés et aux points stratégiques de la concurrence étrangère,

des sociétés disposant de l'autonomie financière et industrielle ; elles se chargeront de la production et de la commercialisation dans de vastes territoires, comme le Brésil, l'Afrique Centrale ou l'Extrême-Orient. Seules, des firmes importantes peuvent réunir les capitaux suffisants pour réaliser un tel programme. Bien que des laboratoires aient déjà pris pied à l'étranger avant 1914, ainsi Valda en Russie, ou chez nous, ainsi Roche, il faudra attendre la décade 1925-1935, pour que, la consommation intérieure étant satisfaite, les principaux producteurs portent, sous la forme précitée, leur effort à l'étranger. Ils pourront alors désencombrer les laboratoires situés en France même, s'implanter solidement au-dehors, acquérir une clientèle beaucoup plus stable et, selon les conditions locales, abaisser le prix de revient de leurs spécialités (tarifs douaniers, main-d'œuvre, encouragements, aide à l'industrialisation). Une des premières conséquences de ce mouvement sera de favoriser des unions entre certains laboratoires pour créer à l'étranger des groupes capables de supporter les investissements qu'entraîne la mise en application d'une propagande et d'une exploitation rationnelles. Tous les grands pays procédant de même, on révisé les accords commerciaux anciens et on en conclut de nouveaux à partir de 1922 : sur la quinine, les cacodylates, le salol et les glycérys. Une entente provisoire est réalisée entre Rhône-Poulenc et l'Allemagne, tant pour l'aspirine que pour les salicylés ; au premier, les Pays Latins ; à la seconde, l'Orient. Mais la dernière offre en France, et l'accord sera dénoncé dès 1925. Pareillement, l'Allemagne et la Suisse s'astreignent à limiter leur concurrence en Europe, pour la reporter sur des tiers <sup>1</sup>.

L'indice de nos exportations remonte de 22 à 48 jusqu'à la crise mondiale de 1929, qui englobe la pharmacie et qui se fera sentir durant près de quatre années. A partir de 1933, les statistiques douanières dissocient les colonies de l'étranger, dont l'indice subit d'assez fortes amplitudes ; il atteint cependant des cotes au moins égales à celles d'aujourd'hui et parfois supérieures : 104 en 1932, 117 en 1938, 113 encore en 1939 malgré les perturbations du deuxième semestre. Une comparaison, effectuée par la revue « Chemische Industrie » peu avant la guerre répartit ainsi le marché : Allemagne (43 %), France (18 %), Etats-Unis (13 %), Grande-Bretagne (9 %), Suisse (8 %), Italie (3 %), Pays-Bas (2 %). Si nos spécialités font prime, l'Allemagne, en plein redressement, fait un effort dans le même sens. Elle offre de plus en plus ses produits purs, d'ailleurs considérés comme matières premières chez nous, ce qui fausse les statistiques.

En 1938, la France peut se permettre, tout autant que sa voisine, d'exporter près du tiers de sa production nationale, avec une participation accrue de la chimie de synthèse : les médicaments conditionnés comptent pour 426 millions de f, dont 314 vers l'étranger, les produits de base pour 84 millions (acide acétylsalicylique : 12 ; analgésine : 9 ; quinine : 4 ; plantes médicinales : 34). Le régime : la liberté. Parmi nos meilleurs clients, traditionnellement, Belgique, Pays-Bas, Grande-Bretagne, Brésil ; en outre, les Indes, l'Egypte, Cuba et la Syrie sous mandat. Par continents et par zones les pourcentages s'établissent ainsi : 25 % (dont 7 % pour nos futurs partenaires), Afrique du Nord, 17 %, Proche-Orient, 16 %, Extrême-Orient et Amérique Latine, 10 %. Alimentent ce courant : 150 firmes en 1925, 250 en 1930, 400 en 1938.

## DÉCLIN ET REDRESSEMENT (1940-1950)

Au moment de la déclaration des hostilités, notre prestige est encore considérable. Mais la défaite, puis l'occupation nous obligent à nous retirer à peu près totalement de la compétition mondiale, à réduire la production, à abandonner la propagande, de telle sorte que « les médecins perdront plus ou moins le souvenir des spécialités françaises <sup>2</sup> » et notre réputation s'en trouve d'autant plus affectée. Les Anglo-Saxons s'empressent alors de combler le vide.

Le renouveau s'opère dans des conditions presque aussi aléatoires. Les laboratoires vont d'abord s'efforcer de reconquérir les postes un à un, là où la clientèle est encore fidèle. Mais la France vit une période d'instabilité politique et monétaire, si bien que la pharmacie se heurte à toutes sortes d'écueils :

— à l'intérieur : manque de matières premières, sous-production, déficit en main-d'œuvre spécialisée, retard de la recherche et de l'équipement, formalités administratives, insuffisance de la trésorerie pour les entreprises, blocage des prix ;

— à l'extérieur : en Amérique du Sud, dans les Dominions Britanniques et au Moyen-Orient, création

<sup>1</sup> (188).

<sup>2</sup> (207).

d'une industrie pharmaceutique locale, soutenue par les Gouvernements en vue d'un affranchissement total ; fermeture presque complète du marché des Démocraties Populaires ; accentuation de la poussée anglo-saxonne sur trois fronts essentiels : antibiotiques, vitamines, hormones.

Le premier signe encourageant se manifeste en 1950. L'indice retrouve le niveau déjà atteint en 1930 et 1940, grâce surtout, il faut le dire, à l'Union Française ; malgré tout, si ses exportations vers ces pays ont été multipliées, en valeur absolue, par 90, et vers l'étranger, par 20, la pharmacie se place désormais en retrait non seulement par rapport aux autres exportations françaises : 14<sup>e</sup> rang — 9,5 % de la chimie — mais encore sur le marché mondial des médicaments <sup>1</sup>.

## TENDANCES DURANT LES DIX DERNIÈRES ANNÉES (1950-1960)

Comparons le volume brut et l'indice des produits pharmaceutiques, de 1950 à 1958. Les exportations totales n'ont cessé de croître en valeur, atteignant la dernière année un montant de 33.065 millions de f, malgré un freinage des prix et une baisse autoritaire, malgré l'épidémie de grippe asiatique. L'indice confirme les oscillations de la courbe : palier de 1950 (42) à 1955 (60), puis rapide progression jusqu'au maximum de 1958 (118). En poids, la poussée est bien moins rapide : 114.926 qm en 1950, 193.302 en 1958 et la valeur du quintal exporté passe de 85.200 f à 170.000 f. Cette étape hisse la pharmacie au premier rang des produits chimiques (34 %) pour la zone franc, au second pour l'étranger (8 %) derrière les huiles essentielles. Toutefois, même en ajoutant une balance favorable pour les produits de base (3.500 millions de f en 1950, 6.100 millions en 1958), elle n'arrive toujours qu'au 12<sup>e</sup> rang des exportations, avec 0,7 % du total, distancée par des biens d'équipement ou de consommation qui ont augmenté plus vite. Par ailleurs, sur le globe, ses positions se sont déplacées depuis 1938.

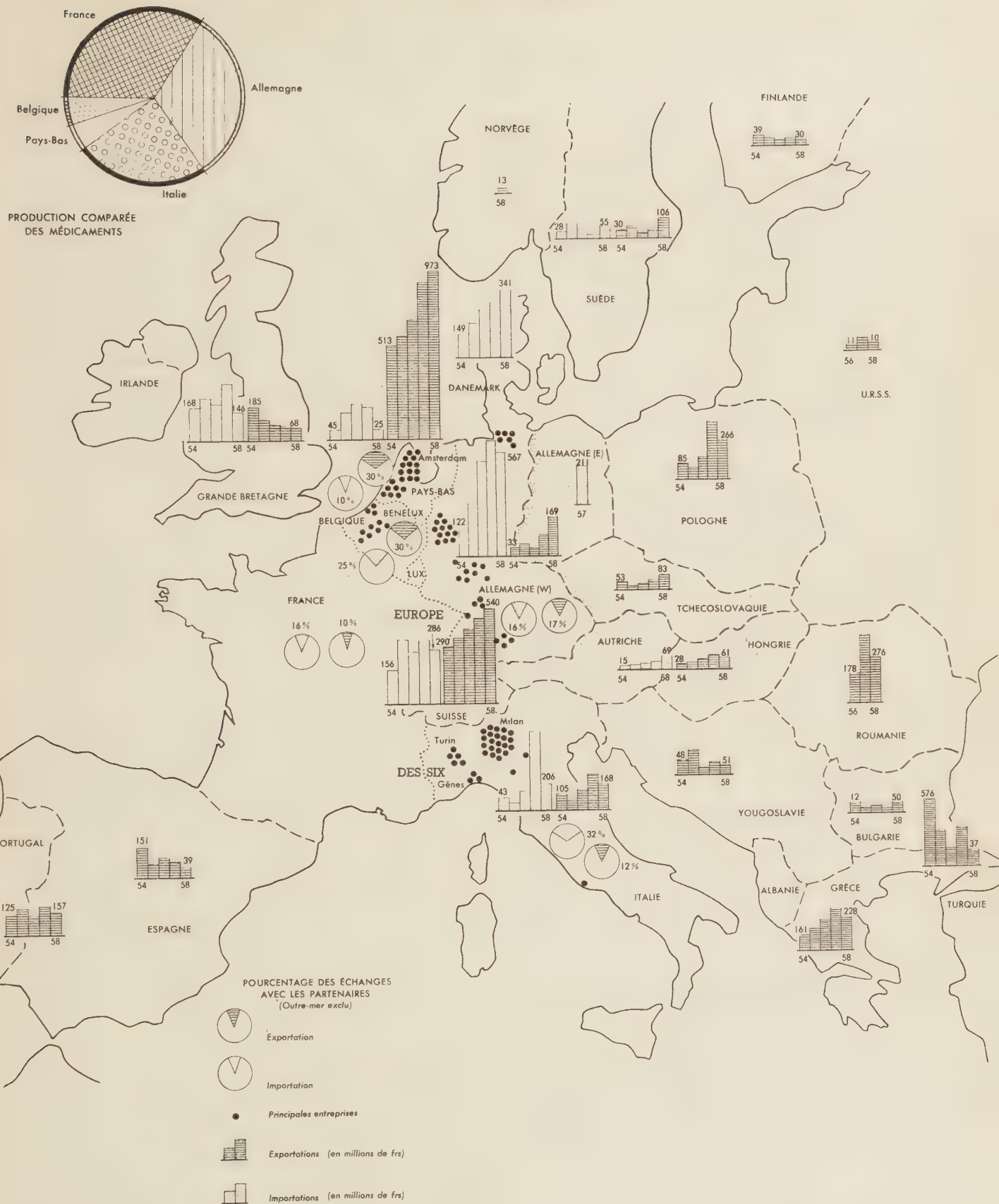
### La zone franc

Par Outre-Mer, il faut entendre Union, puis Communauté Française, Algérie comprise, ainsi que la Guinée, qui a choisi l'indépendance, mais figure encore sur les statistiques de l'année 1958. A l'avenir il faudra aussi, pour l'Afrique Noire, distinguer chacune des Républiques. L'ensemble consomme de plus en plus de médicaments dont la France fournit la quasi-totalité. Principal responsable de la progression de nos échanges, l'Outre-Mer s'attribuait, à lui seul plus de la moitié des expéditions (54 %) en 1950, aussi bien sous le rapport de la valeur que de la quantité. Fin 1958, au moment où se dessine un tournant politique dont il est prématuré de supputer les conséquences pour l'industrie pharmaceutique, sa part s'est encore accentuée et atteint près de 70 % des exportations. Presque toutes les courbes témoignent d'un semblable gonflement : l'Afrique Occidentale (1.163 millions de f en 1954 — 2.663 en 1958), l'Afrique Equatoriale (167-560), Madagascar (252-926), les Antilles (406-565) et la lointaine Océanie (25-144). Les plus gros contingents, deux-tiers environ, partent dans d'autres directions : l'Algérie d'abord, au tout premier rang (3.737-9.206) et que les douanes placent hors métropole ; l'importance de son trafic se mesure surtout au port et à l'aéroport d'Alger qui ont reçu environ 40.000 qm en 1958, envoyés presque exclusivement de France. Parmi les points d'interrogation, viennent ensuite le Maroc (1.638-3.044) et la Tunisie (939-1851) ; même impression avec le Cameroun (251-697) sur lequel notre mandat cesse au début de l'année 1960. En Indochine (Sud-Viet Nam, Cambodge, Laos) la situation a déjà évolué défavorablement, encore inférieure à celle de 1955, malgré une reprise en 1957 ; or, ces états constituaient, de beaucoup, une de nos positions les plus sûres en Extrême-Orient.

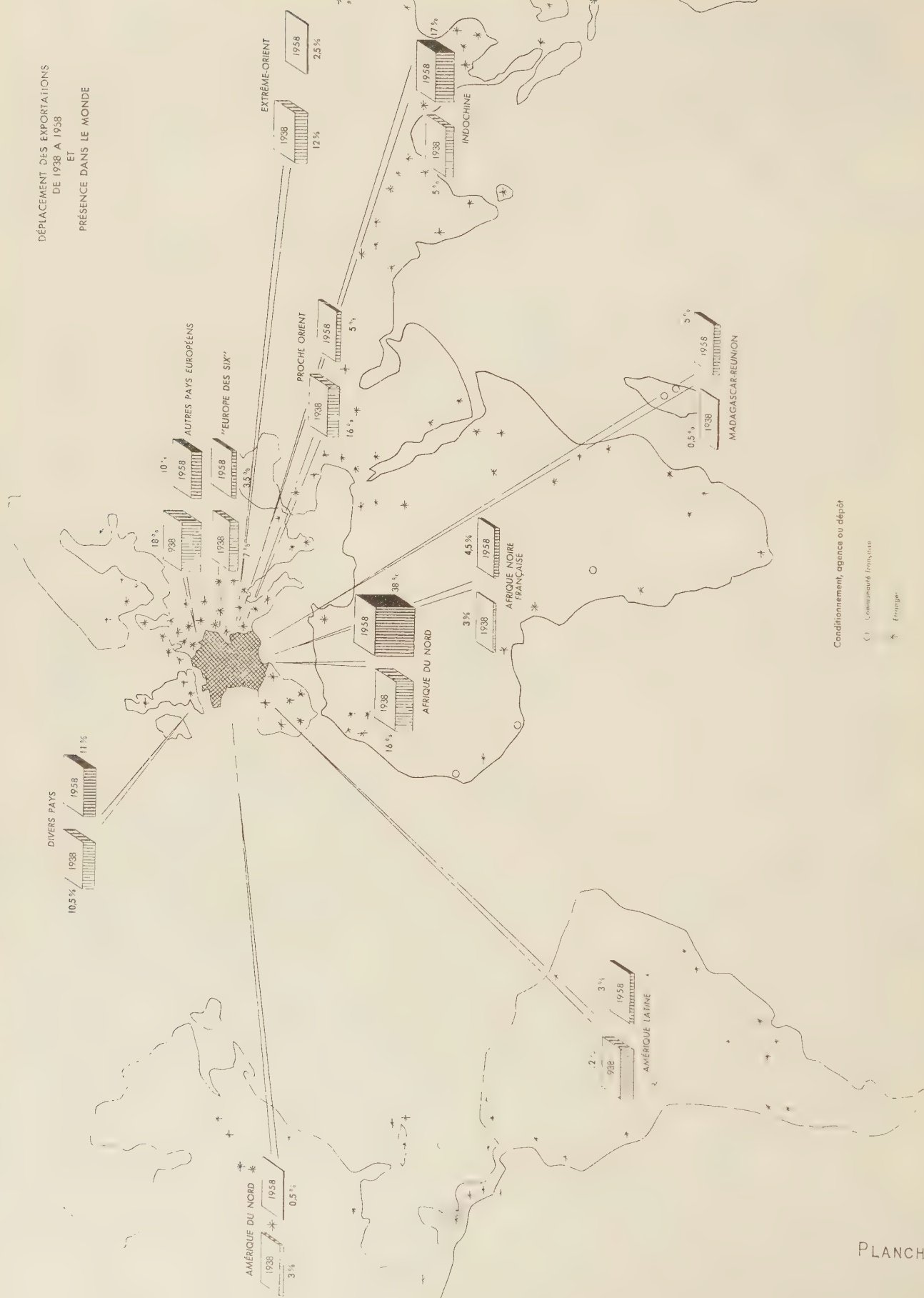
L'ensemble des pays précédents forme une masse de près de 85.000.000 hommes (Algérie 10, Maroc 9, Tunisie 4, Afrique Noire 24, Madagascar 5, Indochine 32) vivant dans des contrées méditerranéennes ou tropicales, sous des climats chauds. L'arrêt des épidémies, la lutte contre les fièvres, contre tous les fléaux sociaux, y nécessite une prophylaxie particulièrement attentive et de grosses quantités de médicaments. Les trois secteurs de la distribution, administratif, militaire et privé, y pourvoient selon une implantation originale, conforme aux différents milieux humains : fixe et plus dense en Algérie, plus mobile sous l'équateur. Les laboratoires ont placé des dépôts dans tous les grands ports et, aux points stratégiques de la santé, veille l'Institut Pasteur.

<sup>1</sup> (236).

POSITIONS EXTERIEURES  
EUROPE ET MARCHÉ COMMUN



DÉPLACEMENT DES EXPORTATIONS  
 DE 1938 À 1958  
 ET  
 PRÉSENCE DANS LE MONDE



Conditionnement, agence ou dépôt

( ) Commerce français

\* Étranger

## L'Etranger

Ici également, nos exportations sont en bonne voie, passées de 3.897 millions de f en 1950 à 8.706 en 1958, valeur doublée pour un tonnage (32.925 — 43.142 qm) augmenté du tiers. Compte tenu des variations du franc<sup>1</sup>, l'indice nous rappelle toutefois que la France atteint tout juste en 1958 le niveau de la période florissante qui précéda la guerre de 1939-1945.

### — Les destinataires

L'Europe arrive en tête avec 10 % du total des expéditions : Pays du Marché Commun d'abord, Suisse ensuite, puis la Grande-Bretagne, la Turquie et la Péninsule Ibérique où nous subissons un recul ; les échanges avec les Pays Scandinaves, l'U.R.S.S. et les Démocraties Populaires demeurent faible, épisodiques ; seule la Grèce paraît en hausse. Au Proche et au Moyen-Orient, nous avons conservé quelques clients traditionnels : Syrie, Liban, Irak, mais les conditions de l'heure y paraissent assez instables. Plus favorables seraient celles que nous trouvons en Iran, au Pakistan et en Union Indienne. L'Amérique Latine (3 %) fut, avant la guerre, un de nos débouchés les plus réguliers. La France y a repris pied, ainsi qu'au Canada. En même temps, ses exportations se diversifiaient géographiquement, s'étendant, pour des sommes encore modestes, à d'autres pays de chaque continent, notamment, en Afrique, à l'Ethiopie, au Congo Belge et même à l'Union Sud-Africaine.

Il importe d'ajouter, aux 8.706 millions de f de médicaments, les 5.500 millions de f de *produits de base* envoyés à l'étranger en 1958. La cortisone, par exemple, a rapporté 1.448 millions de f ; la streptomycine, 1.126 ; la vitamine B12, 330 ; les alcaloïdes et hétérosides, 240. On apprécie mieux l'effort de la pharmacie française en faisant apparaître le nom de quelques points d'arrivée ; les voici, pour quelques têtes de liste<sup>2</sup> :

- antibiotiques : pénicilline (Suisse, Union Indienne, Portugal, Chine Continentale, Israël) ; streptomycine (Allemagne, 45 %, Union Indienne 20 %, Pologne, Yougoslavie) ;
- hormones, cortisone (Suisse 20 %, Etats-Unis 20 %, Allemagne, Italie, Japon, U.R.S.S.) ;
- vitamines (34 pays, surtout Italie, Grande-Bretagne, Pologne, Belgique) ;
- sulfamides (Chine Continentale, Pays-Bas, Belgique, Danemark, Bulgarie) ;
- acide acétylsalicylique (Danemark, Espagne, Chine Continentale) ;
- alcaloïdes : émétine (Brésil), quinine (Extrême-Orient), codéine (Turquie, Mexique) ;
- hétérosides : digitaline (Etats-Unis), rutine (Danemark, Argentine, Italie).

Il faut dire, à la décharge de la France et à son honneur, que la *concurrence* s'est avivée sur le marché mondial des médicaments. Les Etats-Unis disposent d'une grande capacité de production, excédentaire. Ils se situent, selon les évaluations de 1957<sup>3</sup>, au premier rang, avec près de 35 % des exportations du globe, effet de la guerre 1939-1945 et de l'avance acquise dans certains remèdes, comme les antibiotiques. La Suisse, avec 15 %, est venue s'insérer, en deuxième position, entre les Etats-Unis et la Grande-Bretagne (14 %). Malgré le manque de produits de base, fournis par la France, l'Allemagne et les Etats-Unis, elle exporte 65 % de ses fabrications, dont l'épicentre se trouve à Bâle et la majeure partie aux mains de quatre entreprises de classe internationale. L'Allemagne de l'Ouest (11 %) dépasserait légèrement la France (10,5 %) en 1955, mais il semble bien que depuis lors, la situation, pour les deux partenaires, se soit inversée. Les Pays-Bas et l'Italie viennent ensuite, avec respectivement, 4 et 2,7 % des échanges. Un élément est susceptible de modifier quelque peu cet ordre : la réapparition du Japon, doué d'une force d'expansion remarquable. L'indice de sa production est monté en flèche : 100 en 1950 — 1.046 en 1956. Il doit aussi faire face à une consommation élevée ; mais, tôt ou tard, les marchés d'Extrême-Orient, et peut-être d'autres régions, pourront sinon se fermer, du moins devenir précaires, aussi bien pour les Etats-Unis que pour la France.

En revanche, la politique d'exportation, souhaitée par les laboratoires, adoptée par eux et appuyée sur la marque, fait sentir ses effets. Ateliers de conditionnement des substances actives, filiales

<sup>1</sup> La dévaluation de la monnaie explique partiellement cette évolution.

<sup>2</sup> (245) (254).

<sup>3</sup> (229) Deux sources : l'une italienne, l'autre allemande. Cette dernière place la France en quatrième et non en cinquième position.

industrielles, association des autochtones à l'exploitation, dans un cas comme dans l'autre : sources de royalties et présence de la pharmacie française aussi bien au Brésil qu'en Grande-Bretagne, autant de succès à porter à son actif et qui viennent s'inscrire, favorablement, dans notre commerce extérieur.

## LE MARCHÉ COMMUN

Entré en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 1958, le traité de Rome entend harmoniser la politique économique des Six Pays signataires : Allemagne Fédérale, Belgique, Italie, Luxembourg, Pays-Bas et France. Il vise à supprimer les facteurs de division et favorisera, par la création d'un Marché Commun, les échanges de marchandises à l'intérieur du groupement ainsi formé. Après une période de transition correspondant à la mise en place des institutions et à la définition d'une zone de libre échange, les droits de douane seront éliminés, les restrictions quantitatives supprimées entre les partenaires et les tarifs unifiés vis-à-vis des tiers. En fait, cette Communauté Economique, nouvelle étape venant après la Communauté du Charbon et de l'Acier, après les tentatives de pools partiels dans différents domaines : agriculture, transports et santé, préconise surtout une nouvelle manière de voir les choses : l'unification progressive de l'Europe ou tout au moins une fédération politique qui la revaloriserait sur l'échiquier mondial aux yeux des deux « grands » : les Etats-Unis d'une part, l'U.R.S.S. d'autre part. D'ores et déjà, les « Six » réunissent 165 millions d'hommes : 51 millions d'Allemands de l'Ouest, 49 millions d'Italiens, 45 millions de Français, 11 millions de Néerlandais, 9,5 millions de Belges et 500.000 Luxembourgeois. Ils disposent d'un potentiel agricole et industriel élevé, régénéré depuis la fin de la guerre et s'honorent d'être à l'avant-garde des techniques.

Il est encore trop tôt pour mesurer les bénéfices que l'Europe peut escompter de ce marché élargi et en tirer des conclusions. Un fait certain : les modifications apportées par le traité de Rome aux conceptions traditionnelles en matière de production et d'échanges n'iront pas sans entraîner, dans tous les secteurs, des modifications profondes de structure, sans compter les alignements dont la dévaluation du franc, en décembre 1958, n'est qu'un des aspects conjoncturels. C'est pourquoi, le travail le plus urgent à entreprendre consiste à comparer les positions respectives des partenaires dès les premiers pas du Marché Commun. La pharmacie l'a bien compris, non seulement en organisant des colloques, mais encore en réunissant sur les principaux points et avec l'accent de chaque pays, une documentation de base<sup>1</sup>. Avant toute autre considération, une donnée fondamentale doit demeurer présente à l'esprit : pour alimenter le monde entier en médicaments il n'y a au demeurant qu'une dizaine de nations suffisamment équipées, au nombre desquelles figurent en très bonne place les six Pays de la Communauté Economique Européenne.

### Positions respectives des participants

*Au regard de la Loi.* La tutelle exercée par les Pouvoirs Publics est très variable, dans ses formes, avec un seul point commun, si l'on excepte, bien entendu, les pharmacopées<sup>2</sup> : le *diplôme* obtenu après un enseignement de longue durée, avec obligation du stage, car la qualité de pharmacien est partout exigée pour tenir une officine.

Les industriels français sont soumis dans leurs *fabrications* à une réglementation précise, encore renforcée depuis le début de l'année 1959, alors que leurs collègues allemands bénéficient d'une beaucoup plus grande latitude ; ce sont là des extrêmes et si la France place un diplômé à la tête de chaque laboratoire, ou une majorité de pharmaciens dans le cas d'une société, il n'y a pas d'équivalent ailleurs ; tout au plus, en Italie et en Belgique, la direction technique doit-elle être assumée par un pharmacien d'industrie.

Certes, les *spécialités* sont toutes soumises à une autorisation préalable. Toutefois, les formalités qu'elle entraîne paraissent assez inégales : en France, un visa consécutif à toute une série de tests portant aussi bien sur la composition que sur les installations prévues pour la production ; en Belgique, une auto-

<sup>1</sup> (216) — (220) — (223) — (229) — (234).

<sup>2</sup> (220).

risation déjà moins complexe quant à la procédure ; en Allemagne, celle-ci est encore moins stricte ; en Italie, on procède seulement à un enregistrement ; enfin, visa et inscription sont inconnus au Luxembourg et aux Pays-Bas.

Le contrôle s'exerce par des inspections à l'échelon régional en France et en Italie. Rien de tel chez les quatre autres partenaires. Partout, la profession est évidemment organisée et le « Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie » peut être considéré comme l'homologue de nos Chambres Syndicales ; seules la Belgique et la France comportent, au sommet, un Ordre des Pharmaciens.

## La Production

— *Allemagne* (35 %) <sup>1</sup> — Elle se pose en premier concurrent de la France, malgré son éclipse récente, laquelle a d'ailleurs hâté la modernisation de ses usines. Son principal atout, depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les matières colorantes dérivées des goudrons : antipyrine, acide acétylsalicylique, et à partir de celles-ci, une organo-synthèse très diversifiée <sup>2</sup>. Des noms : Koch pour la chimie, Ehrlich, pour les sulfamides. Très en avance avant 1914, elle fut restaurée une première fois après la guerre jusqu'à couvrir 45 % des exportations mondiales ; restaurée une seconde fois, après un temps d'arrêt plus brutal encore, et toujours avec un dynamisme notoire, comme en témoigne la production de médicaments passée de 400 millions de D.M. en 1949 à 1.230 en 1955, 1.466 en 1956, 1.725 en 1957. Les pulsations : des bonds de 100 millions de D.M. par an jusqu'en 1955, de 200 milliards de D.M. à partir de 1956, la hausse du chiffre d'affaires étant surtout imputable aux expéditions de produits en vrac à l'étranger, dans une situation monétaire à peu près stable et saine. En tête arrivent les produits chimiques, les sulfamides, les vitamines. Les laboratoires préparent 5.000 médicaments différents. Leur nombre : 700 ; l'emploi : 45.000 ; la concentration : un peu plus prononcée qu'en France : 2 entreprises, Behringer à Mannheim et Merck à Darmstadt ayant plus de 4.000 ouvriers ; 9 autres, plus de 1.000 ; 16 autres, plus de 500. Elles se situent d'abord en Rhénanie moyenne, de Mannheim à Francfort, dans la Ruhr et dans la région de Cologne. Elles sont présentes également dans trois autres grandes villes : Hambourg, Munich et Berlin. Pour alimenter la recherche, chaque établissement verse une cotisation, fixée à 60 Pfg par mois et par personne travaillant dans la chimie pharmaceutique.

— *Italie* (24 %) — Tributaire avant la grande guerre de l'Allemagne, de la Suisse et de la France, ayant par réaction implanté ses premiers complexes industriels dans la plaine du Pô de 1925 à 1935 malgré une concurrence aiguë de l'Allemagne sur son propre territoire, ayant encore surmonté mille difficultés grâce à l'envoi de matières premières par les Etats-Unis après 1945, l'Italie a fourni à nouveau un réel effort d'émancipation, ses investissements et sa modernisation portant surtout leurs effets depuis 1950. Les laboratoires : 1.000 firmes et 35.000 personnes, soit une augmentation de 68 % par rapport à 1939 ; leur géographie : le Nord de la péninsule, Gênes et la plaine du Pô, avec les pôles de Turin et de Milan. Des unités d'antibiotiques, de vitamines B 12 et d'hormones sont apparues toutefois dans le Sud, à Torre Annunziata, près de Naples, par exemple <sup>3</sup>.

Avec 130 milliards de liras en 1956, la production de l'Italie la plaçait au troisième rang du Marché Commun ; cependant les produits de base demeurent le point faible, car beaucoup de laboratoires se contentent d'importer et de conditionner. Autre problème : les brevets, qui peuvent, anomalie, être reproduits par quiconque sans redevance. En résumé, des conditions moins favorables que pour l'Allemagne et pour la France.

— *Pays-Bas* (5 %) — Siècle du Kina Bureau autrefois, les Pays-Bas ont vu leur industrie pharmaceutique grandir à cadence accélérée durant la dernière décennie et ; malgré les séquelles de la guerre, d'importateur, ce pays est devenu exportateur. Une originalité : la pharmacie est née de plusieurs activités : commerce de gros des pays tropicaux dans les places d'Amsterdam et de Rotterdam, extraction connexe de la quinine, de la morphine, de la cocaïne, élevage et abattage conduisant à l'insuline et aux

<sup>1</sup> (229). — Les pourcentages indiqués sont approximatifs. Ils correspondent aux évaluations de 1955, parfois en contradiction avec les statistiques des Pays Membres. La position de la France paraît meilleure, notamment, depuis cette date, dans le domaine des spécialités.

<sup>2</sup> (215) — (229).

<sup>3</sup> (235).

hormones, électrochimie pour la vitamine D, levures enfin, orientant vers la pénicilline. Autres indications : divers antibiotiques, le calcium, le bismuth et leurs sels, les barbituriques. 200 entreprises seulement, plus de la moitié dans la seule ville d'Amsterdam. Une trentaine de laboratoires drainent 90 % des échanges. L'emploi : 5.330 personnes en 1928, 7.200 en 1958.

— *Belgique* (4 %) — Sa production oscille, depuis 1950, autour de 1 à 1,5 milliards de francs belges. Là encore, les dernières années permettent d'assurer l'avenir. Près de 3.000 ouvriers animent 240 établissements, les plus importants en liaison avec quelques groupes chimiques. L'implantation : Bruxelles, Lessines.

## La vente

*Prix.* — Quelle que soit notre attitude, en France, à leur égard, ils se situent parmi les plus bas du monde ; voilà ce qui ressort d'une comparaison établie par H. Choay, sur la base, en 1957, de l'indice des spécialités<sup>1</sup>. Par ordre décroissant :

Belgique : 136 — Allemagne de l'Ouest : 132 — Suisse : 129 — Espagne : 113 — Grande-Bretagne : 105 — Italie : 103 — France : 100.

Cette appréciation, évidemment approximative, doit nous donner à réfléchir. H. Choay signale à toutes fins utiles que l'Allemagne confie l'essor de sa production à la chimie, beaucoup plus qu'à la pharmacie, situation inversée si on la rapporte à celle de la France ; or, notre voisine pratique à son tour les prix les plus bas sur le marché des matières premières chimiques. Il n'en demeurerait pas moins que l'aspirine valait 35 f en France et 113 f en Allemagne au début de l'année 1958, c'est-à-dire trois fois plus cher. Autre sujet de méditation : depuis cette date, chez nous, nouvelle compression des prix et dévaluation de la monnaie.

*Répartition.* — A l'exception de la France, nulle part la distribution, au stade de *gros*, n'est aux mains des seuls pharmaciens, il s'en faut de beaucoup. Toutefois, les modes varient peu et le système allemand se rapprocherait assez du nôtre : dépôts régionaux des laboratoires, 150 grossistes dont une dizaine seulement disposent à la fois d'un réseau et d'un assortiment complet. Les taux appliqués pour les marges, 16 à 20 % en moyenne, s'abaissent pour certains produits utilitaires comme l'insuline. En Belgique, les entreprises doublent, avec 500 commissionnaires, les 1.250 autres intermédiaires, chiffres qui paraissent en tout cas assez élevés.

La vente au *détail* présente, dans l'Europe des Six, beaucoup plus d'originalité que la production et la répartition en *gros*.

— L'Allemagne dispose de 12.150 pharmaciens qui ont toujours été fort attachés, ainsi que le corps médical, à la préparation magistrale, laquelle forme, à elle seule, de 40 à 60 % du chiffre d'affaires selon les lieux. Les marges bénéficiaires : dégressives, de 70 % pour les médicaments valant 1 D.M. à 35 % pour ceux qui dépassent 40 D.M.

— L'Italie est nettement plus avantagée que l'Allemagne, avec 10.350 pharmaciens, soit 1 pour 3.700 habitants au lieu de 1 pour 4.500. Les milieux ruraux semblent les mieux pourvus, en raison peut-être d'une prime spéciale.

— En Belgique, 4.350 détaillants et 1.300 propharmaciens. La marge bénéficiaire avantage la prescription magistrale.

— Aux Pays-Bas, les droguistes peuvent vendre des spécialités simples ; en revanche, les médicaments ne représentent pas plus de 30 % des marchandises cédées par les officines.

*Remboursement.* Il a été instauré dans toute la Communauté, à la charge d'institutions de conceptions assez différentes : sécurité obligatoire en Belgique sous forme d'un Fonds National d'Assurances Maladie et Invalidité, prestations ne pouvant dépasser jusqu'à présent la moitié de la valeur des médicaments en Allemagne. Ici, un montant maximum trimestriel a en outre été fixé et la prescription comprend deux ordonnances, l'une pour les produits remboursés, l'autre pour le reste, c'est-à-dire pour les remèdes les plus coûteux, donc, remarque H. Choay, pour les plus actifs.

<sup>1</sup> (220).

## COMMERCE EXTÉRIEUR ET POSITIONS RESPECTIVES DES SIX

Par ordre de participation décroissante et en prenant pour bases d'abord la balance de chaque pays par rapport à celle de la Communauté considérée comme un tout, ensuite la situation relative de chacun des pays, nous trouvons, en 1958 :

— *la France*, qui arrive en tête avec 38,5 % des exportations des Six et seulement 16 % des importations. Plus symptomatique encore apparaît le pourcentage croissant des expéditions de produits pharmaceutiques vers nos partenaires : 8,7 % en 1954, 9,6 % en 1955, 7,3 % en 1958, 9,6 % en 1957, 10,8 % en 1958. La clientèle allemande : 33 millions de f en 1954, 169 cinq années plus tard ; nos achats passant durant la même période de 122 à 567 millions nous demeurons largement débiteurs de notre voisin ;

— *l'Allemagne* se place en seconde position, avec 35,5 % du total des Six pour les exportations et 16 % aux entrées, comme la France. Sont réservés au circuit intérieur 16 % des envois, dont 3 % vers notre propre pays. L'introduction des spécialités est relativement facile Outre-Rhin, alors qu'ailleurs la réglementation dresse des barrières prohibitives. Si l'Allemagne risque d'être désavantagée sur ce chapitre, son atout maître reste encore le produit pur ;

— *l'Italie* vient au troisième rang avec 12 % des exportations et 32 % des importations du Marché Commun, situation assez défavorable sur le plan européen et mondial. Ses échanges avec la France demeurent assez stables et s'équilibrent.

— *Les Pays-Bas*, avec 10 % aux entrées comme aux sorties et l'*Union Economique Belgo-Luxembourgeoise* dont la balance est nettement déficitaire, avec 24 % des importations de la Communauté comptent parmi les fidèles clients de la France.

### A l'égard des Pays-Tiers

Déjà complexes au sein du Marché Commun proprement dit, les problèmes le seront beaucoup plus lorsqu'il s'agira de réviser notre attitude envers nos autres clients.

Le premier facteur qui entre en ligne de compte consiste à rapporter les excédents de chacun des signataires du Traité de Rome à la consommation nationale ; la France peut ainsi déverser à l'extérieur 20 à 25 % de sa production. Elle paraît dépassée en pourcentage et non en valeur absolue par les Pays-Bas (50 %) et suivie de près par l'Allemagne (20 %), puis par la Belgique ; l'Italie a, sur ce point, beaucoup de retard à rattraper.

Il conviendra alors, et on ne pourra le faire raisonnablement qu'à la lumière de quelques années d'expérience, d'établir la différence entre les exportations globales et le mouvement des médicaments qui circuleront, librement, à l'intérieur de la Communauté Européenne. Le reliquat formera le véritable potentiel des Six à l'égard du reste du Monde. Aujourd'hui Allemagne<sup>1</sup>, Pays-Bas, Belgique et France semblent bien placées. Mais si les deux premiers états ont surtout affaire à l'étranger, les deux autres doivent composer, géographiquement, avec leur Outre-Mer : Congo Belge<sup>2</sup> et Communauté Française ceci à l'intérieur même de leur zone monétaire.

Autre facteur, qui porte matière à réflexion. Nous savons qu'individuellement les Six sont susceptibles d'accroître considérablement leurs productions respectives ; il sera donc indispensable de les harmoniser, de telle sorte que le trop-plein ne soit pas disparate, mais au contraire, cohérent et concurrentiel quant aux prix. A peine enfantée, l'Europe unie se rend bien compte qu'elle n'est pas seule sur l'échiquier mondial. A ses portes même : la Grande-Bretagne<sup>3</sup> et la Suisse<sup>4</sup> tiennent une place enviable dans le commerce extérieur des médicaments ; et, si l'U.R.S.S. demeure effacée pour le moment, les Etats-Unis conservent, de l'avancée qui en a fait, entre 1945 et 1950, les fournisseurs de la quasi-totalité de la terre, des positions qu'il sera difficile de réduire.

<sup>1</sup> Un tiers des exportations allemandes va vers des pays de l'Europe ne participant pas au Marché Commun.

<sup>2</sup> Le Congo absorbe 18 % des exportations belges.

<sup>3</sup> (231).

<sup>4</sup> (230).

## Perspectives

La situation des partenaires et les conditions qui sont imposées à chacun d'entre eux en matière de santé publique, d'industrie et de commerce de la pharmacie présentent indéniablement certaines analogies : ressources, potentiel, moyens mis en œuvre, débouchés et avenir.

Avec des degrés divers, les activités de l'Europe correspondent à celles de pays évolués, très nuancés et très perméables à une rotation rapide des thérapeutiques. Concurrentielles hier, les productions peuvent devenir complémentaires. Par exemple l'Allemagne et la France ont traditionnellement suivi deux voies : si la première semble mieux placée pour les matières premières, la seconde l'est pour les spécialités. Les Pays-Bas s'érigent, dans plusieurs domaines, en intermédiaires, en fournisseurs de produits purs. Pour préparer le terrain, des concessions de formules et de procédés, avec réciprocité, ont été envisagées ; des négociations, engagées entre les grands laboratoires. Elles portent essentiellement sur la recherche. Le but : un équipement qui doit apporter à l'Europe son autonomie et lui permettre de figurer en bonne position sur le Marché mondial.

Le Traité de Rome sera lettre morte, si les faits ne s'accordent pas avec l'esprit. Il s'agit d'un revirement radical, car la zone de libre échange modifiera et la conjoncture économique et les habitudes prises, tout en laissant une certaine indépendance vis-à-vis des autres Nations. Entreprises et organismes professionnels ont compris l'importance de l'entité Europe pour l'industrie pharmaceutique. Des colloques ont eu lieu, à Milan notamment ; une Union a été créée, avec siège à Bruxelles. Il faudra d'abord coordonner et régler de très nombreuses questions, qui soulèvent des problèmes peu commodes à résoudre : visa, sécurité sociale, levée des barrières douanières.

La France n'est pas invulnérable ; elle possède un capital, ses médicaments ; elle a rajeuni ses installations, peut investir et tenir le rang qui lui confère son passé. Elle ne doit toutefois pas se faire d'illusions. Redressement de la production, retour aux exportations, fabrications propres, transfert d'une partie de ces dernières à l'étranger, présence de ses agents dans quinze villes d'Afrique et du Moyen-Orient, trente d'Extrême-Orient, trente-cinq d'Amérique Latine, quarante d'Europe, elle peut, grâce à ses laboratoires, continuer à œuvrer pour cet objectif supérieur qu'est la vie humaine. Il y a encore tant à faire pour soulager la douleur, et d'immenses contrées à protéger contre la maladie. Comment y parvenir sans la recherche, sans cet esprit inventif qui caractérise la science et la pensée française ?

# BIBLIOGRAPHIE

— Généralités, documents de références. Etudes particulières aux divers domaines : milieu, matières premières et produits de base, laboratoire, marché intérieur et commerce extérieur —

— I —

## ÉTUDES GÉNÉRALES

— Documents de Références —

1 — Boussel (P.). — Histoire illustrée de la pharmacie. Paris, Guy le Prat, s. d., 190 p.

2 — Bouvet (M.). — Histoire de la pharmacie en France, des origines à nos jours. Toulouse, Occitania, s. d. In-4°, 435 p.

3 — Comptes rendus du 1<sup>er</sup> Congrès international de l'industrie et du commerce des spécialités pharmaceutiques, à l'Exposition Internationale de 1900. Paris, Jourdan, 1900. In-8°, 260 p.

4 — Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Annuaire Statistique de la France. Paris, Imp. nationale. In-4°. (Fait suite à la Statistique Générale de la France.)

5 — Perpillou (A.). — Les industries chimiques. Paris, Centre de Documentation Universitaire, 1958. In-4°, 236 p.

6 — Pharmacie (La) et l'industrie pharmaceutique françaises. — Documentation Française, Notes et Etudes, 2 novembre 1950, n° 1.398, 32 p.

\*

## PRINCIPALES DISPOSITIONS LÉGISLATIVES

(ordre chronologique)

7 — Loi du 11 septembre 1941 relative à l'exemple de la pharmacie. — Journal Officiel, Lois et Décrets, 20 septembre 1941, pp. 4018-4023.

8 — Décret du 6 novembre 1951 : Code de la Pharmacie. — Journal Officiel, Lois et Décrets, 20 novembre 1951, pp. 11491-11513.

9 — Décret du 7 octobre 1953 : Code de la Santé Publique. — Journal Officiel, Lois et Décrets, 7 octobre 1953, pp. 8833-8871.

10 — Décret du 11 mai 1955 portant révision du Code de la Santé Publique. — Journal Officiel, Lois et Décrets, 12 mai 1955, p. 4711.

11 — Décrets du 30 juin 1955 relatifs à l'Aménagement du Territoire et à la décentralisation industrielle. — Journal Officiel, Lois et Décrets, 2 juillet 1955, p. 6636-6642.

12 — Ordonnance du 4 février 1959, portant réforme de la fabrication des produits pharmaceutiques et modifications apportées au code de la Santé Publique. — Journal Officiel, Lois et Décrets, 8 février 1959, p. 1759.

\*

13 — Ministère de la Santé Publique et de la Population. Service de Documentation. Recueil des Textes Officiels concernant la Santé Publique promulgués en..., présentés par le Dr Bourguin. Paris, Imp. nationale. In-8°, 900 p. Un volume par an depuis 1950.

\*

## ANNUAIRES — GUIDES

14 — Annuaire Desfossés. S.E.F. des Sociétés cotées en bourse. Paris, Cote Desfossés, 1955-1959. In-8°.

15 — Annuaire des fournisseurs de laboratoires. Paris, Courrier Graphique, in-8°, 810 p. Dernière édition 1959.

16 — Annuaire médical et pharmaceutique d'outremer. Alger, Société d'Expansion Médicale. In-8°, 500 p. Dernière édition 1959.

17 — Annuaire général de la pharmacie française. Paris, in-8°, 700 p. Dernière édition 1959.

18 — Catalogue général de l'industrie pharmaceutique. Paris, Franck. In-4°, 1015 p. Dernière édition 1958.

19 — Guide Rosenwald. Paris. In-8°, 1800 p. Dernière édition 1959.

20 — Ordo-médical. Paris, SEDI. In-8°, 2.700 p. Dernière édition, 1959.

21 — Répertoire des Laboratoires de recherches médicales, pharmaceutiques et vétérinaires. Paris, SEVPEN. In-8°, 520 p. Dernière édition 1959.

## REVUES

22 — Bulletin du Centre d'Information de la Pharmacie. Paris, 4, avenue Ruysdaël. In-4°, mensuel, depuis 1959.

23 — Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens. Paris, Oberthur. In-4°, mensuel, depuis 1955.

24 — Bulletin des Syndicats Pharmaceutiques de la Région Parisienne. Paris, Chambre Syndicale des Pharmaciens de la Seine. Mensuel.

25 — Chambre Syndicale des Pharmaciens de la Seine. Bulletin. Paris, Siège. In-4°, mensuel, depuis 1957.

26 — Chemische Industrie. Düsseldorf, Droste Verlag. In-4°, mensuelle, première série 1930-1940. Deuxième série 1949-1959.

27 — Chimie et Industrie, Revue des applications de la chimie. Paris, SOPRODOC. In-4°, mensuelle, depuis 1920.

28 — Droit social. Paris, Librairie Sociale et Economique. In-4°, mensuel, depuis 1937.

29 — France-Pharmacie. Paris, 24, rue Chaptal. In-4°, mensuelle, depuis 1948.

30 — Journal Officiel, Bulletin des Annonces Légales Obligatoires. Bi-hebdomadaire, avec tables annuelles (indique le bilan des sociétés).

31 — Industrie (L') chimique, le Phosphate. Paris, 8, rue de Miromesnil. In-4°, mensuel, depuis 1923.

32 — Libre (La) Pharmacie. Paris, 4, avenue Ruysdaël. In-4°, mensuel, depuis 1944.

33 — Ministères de la Santé Publique. Bulletin de l'Institut National d'Hygiène, Paris, Masson.

34 — Moniteur (Le) des Pharmacies et des Laboratoires. Paris, 79, avenue de Ségur. In-4°, hebdomadaire.

35 — Pharmacien (Le) de France. Bimensuel, séries A et B, depuis janvier 1957.

36 — Population. Paris, Editions de l'Institut National d'Etudes Démographiques. In-4°, mensuel, depuis 1946.

37 — Produits pharmaceutiques. Paris, SOPRODOC. In-4°, mensuel, depuis 1945.

\*

## BIBLIOGRAPHIES

38 — Association de Géographes Français. Bibliographie géographique internationale. Paris, C.N.R.S. Depuis 1891.

39 — Chambre de Commerce de Paris.  
— Catalogue Permanent, depuis 1913.  
— Bibliographie mensuelle d'Etudes et d'Articles Sélectionnés.  
— Economie Régionale, bibliographie mensuelle sélectionnée.

40 — Ministère de la Santé Publique et de la Population. Répertoire bibliographique concernant la santé publique et la population. Paris, Imp. nationale. Annuel, depuis 1951.

\*

Bibliographies mensuelles des revues suivantes : Chambres d'Agriculture, Chemische Industrie, Chimie et Industrie, Population, Produits Pharmaceutiques.

— II —

## ÉTUDES PARTICULIÈRES AUX DIVERS DOMAINES

I

— MILIEU —

41 — A propos d'une catastrophe. — Pharmacien de France (B), avril 1958, pp. 219-221.

42 — Action (L') sociale Outre-Mer. — Documentation Française. Notes et Etudes, 24 août 1956, pp. 15-16.

43 — Albertini (J. M.). — Situation économique de la médecine et progrès technique. — Economie et Humanisme, juillet 1958, pp. 237-244.

44 — Bedel (Ch.). — L'exercice de la pharmacie en France. — Chimie et Industrie, décembre 1941, pp. 861-864.

45 — Boyer. — Lutte contre les fléaux sociaux. — Cahiers du Musée social, 1954, pp. 104-116.

46 — Bureau International du Travail. — La coût des soins médicaux. Genève, siège, 1959. In-4°, 260 p.

47 — Caisse Primaire de Sécurité Sociale de Colmar (68 G). Rapport d'activités 1957. Colmar, siège, 1958. In-4°, 75 p.

48 — Chabrol. — La grippe asiatique. — Gazette de la Santé Publique, décembre 1957, p. 197.

49 — Dépenses (Les) médicales en France, de 1950 à 1953. — Annales de recherches et de documentation sur la consommation, janvier-mars 1957, 142 p.

50 — Dépenses (Les) médicales en 1956. — Consommation (C.R.E.D.O.C.), juillet-septembre 1958, 45 p.  
(Fait suite aux Annales de Recherches...)

51 — Doublet (J.). — L'Ordre national des pharmaciens. — Droit social, mars 1946, pp. 99-103.

51a — Dujarric de la Rivière (R.). — Quelques réflexions au sujet de l'épidémie actuelle de grippe. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 1957. N° 26-27, pp. 570-574.

52 — Espace (L') médical français. Suppléments au Concours Médical, n° 13, 17, 21, 43, 52, 30 mars, 27 avril, 25 mai, 26 octobre, 28 décembre 1957. 5 fascicules, 70 p.

53 — Evolution de la morbidité et de la mortalité. Institut National d'Hygiène. Principales maladies infectieuses, 1957, p. XXXIV, tab. I.

54 — Fabre (R.). — Histoire de l'enseignement pharmaceutique. — Produits pharmaceutiques, décembre 1953, pp. 735-739.

55 — Fourastié (J.). — Documents pour l'histoire et la théorie des prix. Paris, 1958. In-8°, 410 p.

56 — Français (Le) face à la maladie. Enquête effectuée par l'Office Dourdin en collaboration avec « La Semaine Médicale ». — Semaine professionnelle et médico-sociale, 2 janvier 1954, supplément 41 p.

57 — Guionnet (A.). — Les dépenses de pharmacie du régime général de sécurité sociale. — Revue Française du Travail, juillet-septembre 1958, pp. 144-161.

58 — Hamsphire. La pharmacopée internationale. — Bulletin des Nations Unies, 15 mai 1950, pp. 426-427.

59 — Hannon (Cl.). — La grippe asiatique. — Concours médical, 14 septembre 1957, pp. 3957-3961.

60 — Marot (Méd. Col.). — Pathologie régionale de la France. Paris, Institut National d'Hygiène, 1958. In-8°, 2 tomes, 475 p.

61 — Martellièrre (E.). — Le code de la pharmacie. — Gazette du Palais, 23-30 avril, 1<sup>er</sup>-16 mai 1957.

62 — Melnotte. — Données actuelles sur la grippe : les enseignements de la pandémie de 1957-1958. — Moniteur des Pharmaciens et Laboratoires, 23 novembre 1958, pp. 969-986.

63 — Mestre (R.). — L'Ordre des Pharmaciens. Paris, Sirey, 1940. In-8°, 168 p.

64 — Midy (P.). — Essai comparatif de la réglementation de l'exercice de la pharmacie en France et à l'étranger. Thèse, Paris. Imp. de la Cour d'Appel, 1942. In-8°, 414 p.

65 — Ministère du Travail et de la Sécurité sociale. Rapport sur l'application de la législation de la sécurité sociale (Statistiques du 1<sup>er</sup> janvier 1955 au 31 décembre 1956). — Journal Officiel, Documents administratifs, 25 mai 1958, 130 p.

66 — Morbidité (La) en France. — Bulletin de la Statistique Générale de la France, tome VII, octobre 1917-juillet 1918, pp. 71-112.

67 — Organisation (L') de la lutte antituberculeuse en France. — Documentation Française, Notes et Etudes, 7 juin 1957, n° 2.300, pp. 19-60.

68 — Penciolleli (E.) et Vaille (Ch.). — Manuel pratique de législation pharmaceutique. Paris, Masson, 1946. In-8°, 212 p.

69 — Prevêt (F.). — Histoire de l'organisation sociale en pharmacie. Paris, Sirey, 1940.

70 — Sabrié (R.). — Les médicaments antiémétiques dans le mal des transports. — Produits pharmaceutiques, novembre 1958, pp. 541-546.

71 — Sandoz (L. M.). — La valeur de l'industrie pharmaceutique pour la santé publique. — Produits pharmaceutiques, août 1947, pp. 370-375.

72 — Sobier (R.). — Epidémie de grippe à virus B en France. — Revue hygiène et médecine sociale, 1957, n° 7, pp. 647-651.

73 — Sorre (M.). — Les fondements biologiques de la géographie humaine. Paris, Colin, 1943. In-8°, 440 p.

74 — Theil (P.). — Economies dans la prescription : les médicaments. — Annales de la médecine praticienne, mai 1954, p. 38.

75 — Theil (P.). — « Une grippe qui coûte cher. » — Annales de la médecine praticienne, novembre 1957, III, 8 p.

76 — Visa (Le) des spécialités pharmaceutiques. — Bulletin d'Information du Ministère de la Santé Publique, septembre 1945.

2

## MATIÈRES PREMIÈRES

et

## PRODUITS DE BASE

77 — Babin (R.). — Les ressources françaises en huiles de foie de poisson. — Produits pharmaceutiques, avril 1948, pp. 181-183.

78 — Bation (E.). — Installation de phénol synthétique de Roussillon (Isère). Paris, Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, s. d. In-4°, 8 p. (n° hors série de la revue « Techniques et Applications du Pétrole »).

79 — Baud (P.). — L'industrie chimique en France. Etude historique et géographique. Paris, Masson, 1932. In-4°, 418 p.

80 — Beltzer (A.). — L'industrie des alcaloïdes naturels. — Industrie chimique, février 1953, pp. 38-41 ; mars, pp. 74-78.

81 — Bénitte (A.). — Les vitamines dans l'alimentation et en thérapeutique. — Annales d'Hygiène sociale, mai 1945, pp. 89-107.

82 — Bernard (L. M.). — Le mirage de l'iode. Paris, Société d'Editions Géographiques, 1939. In-8°, 169 p.

83 — Bernard (L. M.). — La chimie économique. Paris, Rousseau, 1934. In-4°, 395 p.

84 — Bézanger-Beauquesne (L.). — L'utilisation des algues. — Produits pharmaceutiques, juillet 1958, pp. 339-351.

85 — Bigourdon (J.). — Les plantes médicinales dans le Choletais. — Bulletin des engrais, octobre 1957, pp. 9-12.

86 — Blaizot (E.) et Cuvier (P.). — L'industrie de la vitamine A. — Oléagineux, 1952, n° 7, p. 569.

87 — Boyer (J.). — En 1954, la médecine française a utilisé plus d'un million de sangsues. — La Croix, 18 janvier 1955, p. 6.

88 — Cauzolle (F.). — Les eaux minérales en France. — La Nature, août-septembre 1954, pp. 287-291, 338-342.

89 — Chloromycétine et auréomycine. — Produits pharmaceutiques, juin 1950, pp. 241-242.

90 — Clémensat. — Extraction de la quinine en Indochine pendant la période d'isolement (1941-1945) à partir des quinquinas de culture. — Cahiers coloniaux, mars 1950, pp. 110-113.

91 — « Codex » — Pharmacopée Française, 7<sup>e</sup> édition. Paris, Ministère de la Santé Publique, 1949. In-4°, 1161 p.

92 — Comité National de Géographie. — Atlas de France, 2<sup>e</sup> édition. Feuille n° 52 : les industries chimiques. Paris, Editions Géographiques de France, 1950. In-f°.

93 — Contrôle (Le) des stupéfiants. — Documentation Française, Notes et Etudes, 20 janvier 1948, n° 808, 11 p.

94 — Cornubert (R.). — Le camphre et ses dérivés. Paris, Masson, 1933. In-4°, 424 p.

95 — Creussol. — L'industrie chimique et son rôle dans la Nation. — Economie et Politique, avril 1958, pp. 17-33.

96 — Danzel. — Le pyrèthre insecticide. — Produits pharmaceutiques, juillet 1949, pp. 303-309.

97 — Danzel. — La stabilisation des principes utiles des végétaux. — Produits Pharmaceutiques, avril 1949, pp. 155-159 ; mai, pp. 207-215.

98 — Dauphin. — L'extraction par solvants. — Produits Pharmaceutiques, janvier 1955, pp. 25-31.

99 — Développement de la culture du quinquina en A.O.F. — La Nature, 1<sup>er</sup> mai 1948, pp. 135-138.

100 — Duquesnois. — La digitale, plante médicinale et industrielle. — Saint-Dié, Chambre de Commerce, 1950. In-8°, 8 p.

101 — Erhart (G.). — Wirtschaftliche Auswirkungen der Chemiotherapie. — Chemische Industrie, mars 1954, pp. 107-109.

102 — Fabre (R.) et Neveu (R.). — La poudre DDT et les produits de substitution. — Annales d'hygiène sociale, novembre 1945, pp. 147-152.

103 — Fauque (M.). — L'évolution économique de la grande industrie chimique en France. Thèse. Strasbourg, Editions Universitaires, s. d. In-4°, 251 p.

104 — Französische (Die) Anzneimittelindustrie. — Chemische Industrie, 20 janvier 1934, pp. 44-49.

105 — Gautier (M.). — Notes sur la géographie de l'iode. — Annales de Géographie, juillet-septembre 1947, pp. 203-206.

106 — George (F.). — La rénovation de l'industrie chimique française. Paris, Albin Michel, s. d. 495 p.

107 — Giard (J.). — Le ricin dans l'Union Française. — La Nature, 1<sup>er</sup> juillet 1958, pp. 263-266.

108 — Industrie (L') des algues : planification et recherche. — Ouest industriel, décembre 1956, pp. 23-24.

109 — Industrie (L') du brôme dans le monde. — Bulletin d'Informations économiques des Mines de Potasse d'Alsace, septembre 1954, 17 p.

110 — Institut Pasteur. Instructions sur le mode d'emploi des sérums, vaccins et antigènes destinés à la médecine humaine. Paris, Peyronnet, 1954. In-8°, 190 p.

110a — Institut Pasteur. — Documentation Française illustrée, avril 1951, n° 52, In-8°, 29 p.

111 — Janot. — La production des antibiotiques. — Cahiers Français, 15 juin 1950, pp. 17-19.

112 — Lebeau et Janot. — Traité de pharmacie chimique. 4<sup>e</sup> édition. Paris, Masson, 1956. In-4°, 5 vol. 4.978 p.

113 — Lebreton (J. M.). — L'organisation du marché du quinquina et de la quinine. — Paris, Lapièrre, 1942. In-8°, 147 p.

114 — Lecat (P.). — Culture et commerce des plantes médicinales les plus usuelles. — Agriculture pratique, août 1954, pp. 372-377.

115 — Le Lannou (M.). — Algues, iode et dérivés. In : Géographie de la Bretagne. Rennes, Plisson, 1950. In-4°, tome II.

116 — Lespagnol (Ch.). — Actualités de chimie pharmaceutique. Paris, Vigot, 1955. In-4°.

117 — Lespagnol (Ch.). — La houille et le pétrole, sources de matières premières pour l'industrie pharmaceutique. — Produits pharmaceutiques, juin 1958, pp. 283-302.

118 — Lormand. — Le ravitaillement en médicaments. — La Nature, 15 janvier 1942, pp. 7-10.

119 — Masson (P.). — Bouches-du-Rhône : Encyclopédie départementale ; tome VII, l'agriculture. Paris, Champion, 1928. In-4°, pp. 557 et 559.

120 — Matagrín (A.). — L'industrie des produits chimiques et ses travailleurs. Paris, Doin, 1925. In-8°, 486 p.

120 — Matignon (C.). — L'avalissement du mark et sa répercussion sur l'industrie française des produits de synthèse. — Chimie et Industrie, septembre 1952, 6 p.

122 — Mentzer (Ch.). — Evolution actuelle des industries biochimiques. — Industrie nationale, 1959, n° 1, pp. 13-20.

123 — Ministère de l'Agriculture. Statistique agricole annuelle. Paris, Imp. nationale, 1958. In-4°, pp. 15 et 141.

124 — Ministère du Commerce et de l'Industrie. Notice 32. Perrot (E.). — Dix années d'efforts pour la production des plantes médicinales et aromatiques. Paris, Imp. de la Cour d'Appel, 1929. In-4°, 96 p.

125 — Ministère de l'Industrie et du Commerce. Annuaire de Statistique Industrielle. Paris, Imp. nationale. In-4°. Depuis 1947.

126 — Musset (R.). — L'arbre à quinquina ; son écologie, état de culture. — Annales de géographie, janvier-mars 1942, pp. 64-67.

127 — Naissance d'un antibiotique : la terramycine. — La Cité, mars 1958, p. 84.

128 — Nations Unies. Commission des stupéfiants. Rapport. Genève, siège. In-4°, 90 p. (Un rapport annuel, par session, depuis 1945.)

129 — Nicol. — La production des sérums thérapeutiques. — Produits pharmaceutiques, janvier 1950, pp. 24-28, septembre 1957, pp. 449-455.

130 — Paris (R.) et Moyse-Mignon (H.). — La production mondiale des plantes médicinales. — Annales pharmaceutiques, décembre 1954, pp. 761-769.

131 — Paris (R.) et Moyse-Mignon (H.). — La production des plantes médicinales en France. — Annales pharmaceutiques, novembre 1954, pp. 742-745.

(Rapport présenté par le Président de la Commission des plantes médicinales à la Fédération Internationale de la Pharmacie, Paris, 14 septembre 1953.)

132 — Perrot (E.). — Phytothérapie. Chimiothérapie. Pharmacodynamie. — La Nature, 1<sup>er</sup> avril 1947, pp. 119-121.

133 — Perrot (E.). — La culture des plantes médicinales : description, culture, préparation, usages. Paris, P.U.F., 1947. In-8°, 382 p.

134 — Première (La) usine de pénicilline en France. — Cahiers français d'information, 3 août 1945, pp. 21-22.

135 — Présidence du Conseil. Commission consultative des dommages et réparations. Dommages subis par la France du fait de la guerre et de l'occupation (1939-1945). Paris, Imp. nationale. In-f°. Monographie P. A. 19. Plantes médicinales, pp. 11-14. 1947.

136 — Président du Conseil. Commission consultative des dommages et réparations. Dommages subis par la France du fait de la guerre et de l'occupation (1939-1945). Paris, Imp. nationale, 1947. In-f°. Monographie A.I. 39. Produits pharmaceutiques, 28 p.

137 — Production (La) de pénicilline en France. — Produits pharmaceutiques, septembre 1948, pp. 425-426.

138 — Prudhomme (E.). — Le quinquina. Culture. Préparation. Commerce. Paris, A. Chalmel, 1902. In-8°, 223 p.

139 — Raoul (Y.) et Vairel (E.). — L'industrie opothérapique moderne. — Produits pharmaceutiques, janvier 1956, pp. 17-23.

140 — Rateau (E.). — L'arsenic, ses minerais, leur existence en France. — Industrie chimique, juin 1953, p. 169.

141 — Régie (La) commerciale des alcools en 1958. — Statistiques et Etudes financières, juin 1958, pp. 747 et 756.

142 — Reynes (V.). — Rôle bénéfique des insecticides. — Chimie et Industrie, avril 1959, pp. 476-479.

143 — Rousiers (Paul de). — Les grandes industries modernes : les industries chimiques. Paris, Colin, 1928. In-8°, 254 p.

144 — Situation des produits chimiques et pharmaceutiques. — Cahiers français d'information, 26 octobre 1945, pp. 19-20.

145 — Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc. Laboratoire de Recherches de Vitry-sur-Seine. Centre Nicolas Grillet. Paris, Draeger, 1955. In-4°, 24 p.

146 — Tiffeneau (R.). — Les aérosols en

médecine. — Produits pharmaceutiques, août 1953, pp. 477-480, septembre 1953, pp. 552-555.

147 — Toraude-Courtois et la découverte de l'iode. Paris, Vigot. In-4°, 1921.

148 — Trefouel (J. et Th.). — Sulfamides et pénicilline. — Hommes et Monde, janvier 1947, pp. 132-142.

149 — Tourte. — La culture et la production des plantes médicinales dans l'Union Française. — Marchés coloniaux, 29 novembre 1947, pp. 1692-1704.

150 — Trouard-Riolle. — Les plantes médicinales. Paris, Flammarion, 1941. In-8°, 245 p.

151 — Tyrothricine (La). — La Nature, 1<sup>er</sup> juillet 1947.

152 — Vidal (L.). — Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques. Paris, Office de Vulgarisation pharmaceutique, 1946. In-12, 128 p.

153 — Villeneuve. — Etat actuel du marché des plantes médicinales. — Produits pharmaceutiques, mars 1948, pp. 109-112.

154 — Weltproduktion und Weltverbrauch von Arzneimitteln. — Chemische Industrie, 24 mars 1934, pp. 217-222.

155 — Wuillaume. — L'industrie des pesticides au service de l'agriculture. — Produits pharmaceutiques, juillet 1955, pp. 429-434.

### 3

#### — LABORATOIRES —

156 — Baillot (A.). — Exemple de rationalisation d'une chaîne de conditionnement dans un laboratoire de produits pharmaceutiques. — Travail et Méthodes, avril 1959, pp. 41-43.

157 — Ballojet (J.) et Descrois (J.). — Villefranche, Beaujeu et leurs environs. Villefranche, Guillommet, 1931. In-8°, 124 p.

158 — Bénéfices (Les) industriels et commerciaux réalisés en... Statistiques et Etudes financières, 1949, n° 12, p. 883 — 1951, n° 28, p. 346 — 1952, n° 37, p. 5 — 1953, n° 53, p. 421 — 1954, n° 62, p. 122 — 1955, p. 75, n° 221 — 1956, n° 87, p. 342 — 1957, n° 101, p. 513 — 1958 n° 114, p. 683.

159 — Bouvet (M.). — La fabrication industrielle des comprimés pharmaceutiques. Paris, Baillière, 1935. In-4°.

160 — Bouvet (M.). — Les comprimés pharmaceutiques. — Produits pharmaceutiques, septembre 1949, pp. 391-394 ; octobre, pp. 435-439.

161 — Carlo (E.). — Exposé sur les cachets médicamenteux, fait à la Faculté de Pharmacie de Paris. Le 7 octobre 1952. Paris, siège, 1952. In-8°, 4 p.

162 — Carte industrielle de la Région parisienne. Paris, Société de Documentation Industrielle, 1927. 4 feuilles. Echelle : 1.20.000.

163 — Carte des laboratoires pharmaceutiques. Paris, Société d'Editions Géographiques Professionnelles, 1958. Feuille n° 49.

164 — Chambon (M.). — Industrie pharmaceutique et établissements classés. — Produits pharmaceutiques, octobre 1953, pp. 540-542.

165 — Chardonnet (J.). — L'économie française. Etude géographique d'une décadence et des possibilités de redressement. Dalloz, Paris. In-8°, p. 299 notamment.

166 — Combette (Y.). — Production et consommation françaises de plastiques en 1952. — Industrie des plastiques modernes, mai 1958, pp. 3-9.

167 — Construction et aménagement en dix mois d'une usine : la Société Industrielle de Biochimie, à Massy-Palaiseau. — Usines d'aujourd'hui, novembre-décembre 1955, pp. 52-61.

168 — Deruzet (R.). — L'usine percheronne d'un laboratoire parisien : Bruneau à Nogent-le-Rotrou. — Revue géographique et industrielle de France, 1958, l'Eure-et-Loir, p. 1101

169 — Dolique (R.). — L'Institut de Pharmacie Industrielle de l'Université de Montpellier. — Avenirs, avril 1956, pp. 5-9.

170 — Domange (L.), Mascré (R.), Paris (R.), Lambin (S.) et Valette (G.). — Le contrôle des médicaments. — Produits pharmaceutiques, juin 1952, pp. 331-354.

171 — Dupont (G.). — La crise de la pharmacie française : 18.000 spécialités inutiles. — Science et Vie, janvier 1958, pp. 40-48.

172 — Expansion (L') industrielle en Haute-Normandie. — Bulletin Analytique de la Chambre de Commerce de Rouen, mai 1959, pp. 5-10.

173 — Fédération des Chambres Syndicales de l'industrie du verre : le Verre. — Monographies de la Production Française, n° 6. Paris, Société Mercure, 1954, In-4°, 126 p.

174 — Hermann-Mascard (N.). — L'industrie chimique française : bilan et perspectives. — Perspectives, 6 octobre 1956, n° 34, 100 p.

175 — Fouché. — Les machines dans l'industrie pharmaceutique : broyeurs, homogénéiseurs. — Produits pharmaceutiques, mai 1955, pp. 309-312 ; février, 1956, pp. 95-99.

176 — Industries (Les) des Alpes-Maritimes. — Revue Commerciale et industrielle de la Côte d'Azur, mars 1958, p. 231.

177 — Industrie et Commerce des produits pharmaceutiques dans le département de la Seine. — Conjoncture Economique (Préfecture de la Seine), 1<sup>er</sup> trimestre 1958, pp. 15-21.

178 — Janot (M.). — La recherche française industrielle en chimie pharmaceutique. — Produits pharmaceutiques, mai 1950, pp. 189-192 ; juin, pp. 237-240.

179 — Laar (J.). — Problème der pharmazeutischen Industrie. — Chemische Industrie, 19 avril 1958, pp. 61-62.

180 — Laboratoires (Les) Dausse. — France-Pharmacie, janvier 1951, pp. 2-7.

181 — Laboratoires (Les) pharmaceutiques. In : L'Alsace, son activité économique, Strasbourg, Imp. des Dernières Nouvelles, 1955. In-4°, pp. 541-552.

182 — Laboratoires (Les) pharmaceutiques Sandoz à Orléans. — Usines d'aujourd'hui, 1955, n° 27, pp. 68-71.

183 — Lachaux (M.). — L'appareillage industriel pharmaceutique moderne. — Produits pharmaceutiques, juin 1952, pp. 355-362.

184 — Laferrère (M.). — Les industries chimiques dans la région lyonnaise. — Etudes rhodaniennes, 1952, n° 3, pp. 219-256.

185 — Laurent (J.). — L'industrie des produits pharmaceutiques dans la Région parisienne. — Chambre de Commerce de Paris. Revue Trimestrielle, avril 1958, n° 2, pp. 21-32.

186 — Lefaux (R.). — La seringue hypodermique en nylon. — Produits pharmaceutiques, octobre 1955, pp. 620-621.

187 — Leprince. — La spécialité pharmaceutique, industrie scientifique. — Conseiller du commerce extérieur, février 1939, pp. 17-21.

188 — Lucas. — L'industrie chimique pharma-

ceutique en France. — Chimie et Industrie, septembre 1929, pp. 625-628.

189 — Martellièrre. — Des sociétés en Pharmacie. — Journal des Sociétés, juillet-août 1946, pp. 221-227.

190 — Marteret (J.). — Le centre de recherches Nicolas Grillet. — Société d'encouragement pour l'industrie nationale, juillet-sept. 1956, pp. 37-54.

191 — Mascré (M.). — Les médicaments et les formes pharmaceutiques. — Produits pharmaceutiques, juin 1952, pp. 299-304.

192 — Menais (Georges Paul). — Géographie industrielle de Lyon. Paris, Hachette, 1958. In-12, 301 p.

193 — Opération (L') mécanographie aux laboratoires Toraude. — Entreprise, 15 février 1957, n° 94.

194 — Pacaud (M.). — L'industrie des produits pharmaceutiques à Lyon. — Etudes rhodaniennes, 1946, n° 1-2, pp. 55-66.

195 — Possibilités d'implantation d'industries pharmaceutiques dans la région de Montpellier. Montpellier, Imprimerie de la Charité, 1957. In-8°, 13 p.

196 — Prévot (F.) et Besins (J.). — L'industrie pharmaceutique française. — La Pharmacie industrielle, 4<sup>e</sup> trimestre, 1951, p. 11.

197 — Prix et production des spécialités pharmaceutiques, de 1929 à 1933. — Bulletin de la Statistique Générale de la France, juillet-septembre 1936, pp. 583-585.

198 — Publicité, productivité, les deux secrets de la santé d'Aspro. — Entreprise, 1<sup>er</sup> février 1957, n° 93.

199 — Recherche (La) médicale et pharmaceutique en France. — Documentation Française, Notes et Etudes, 25 juin 1954, n° 2.427, 35 p.

200 — Robert (S.). — Sommières, étude d'une petite ville languedocienne. — Bulletin de la Société languedocienne de géographie, septembre 1956, pp. 3-89 (notamment pp. 40 et 59).

201 — Royne (G.). — Un planning général d'entreprise dans un laboratoire pharmaceutique. — Travail et méthodes, décembre 1957, pp. 35-38.

202 — Salaires (Les) déclarés en... par les laboratoires. — Statistiques et Etudes financières, 1955, n° 93, p. 963 ; 1956, n° 107, p. 1198 ; 1957, n° 122, p. 168.

203 — Schwers (F.). — L'obtention des comprimés et quelques autres problèmes d'équipement dans l'industrie pharmaceutique. — Produits pharmaceutiques, septembre 1958, pp. 453-458.

204 — Swadjian (J.). — Les industries des produits pharmaceutiques en 1933 et en 1934. — Monographies de la Revue de Chimie industrielle, 1934, fasc. VI, 42 p.

205 — Société parisienne d'études financières. — Les valeurs les plus achetées par les grands investisseurs. Paris, siège, 1958, in-4°, 65 p.

206 — Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc. Paris, Draeger, 1957. In-4°, 37 p.

207 — Une industrie en liberté surveillée ; la pharmacie. — Hommes et Commerce, novembre 1954, pp. 13-46.

208 — Union des Industries chimiques. Essor de la recherche dans les industries chimiques françaises. Nancy, Berger-Levrault, 1958. In-f°, pp. 54-59.

209 — Vaille (Ch.) et Caire-Lacoste (M.). — L'organisation et l'expansion de l'industrie pharmaceutique française. — Produits pharmaceutiques, juin 1952, pp. 369-374.

210 — Valette (G.). — Le rôle de la pharmacodynamie dans l'orientation des recherches thérapeutiques. — Produits pharmaceutiques, juin 1952, pp. 317-322.

211 — Vieux (M.). — Utilisation des plastiques en pharmacie. — Produits pharmaceutiques, octobre 1958, pp. 509-513.

212 — Vigneron. — Le pharmacien devant la recherche pharmaceutique industrielle. — Produits pharmaceutiques, avril 1950, pp. 260-265.

213 — Zundel (A.). — Le génie chimique et son domaine. — Génie chimique, novembre 1958, pp. 127-138.

#### 4

### MARCHÉ INTÉRIEUR

et

### COMMERCE EXTÉRIEUR

214 — Arbot (D.). — La consommation médicale. — Service-Direction, février 1958, pp. 139-141.

215 — Arznei, von der Apotheke zur Industrie in Deutschland. — Industriekurier, 28 juillet 1956, p. 13.

216 — Auf dem Weg zum Gemeinsamen Markt. — Chemische Industrie, décembre 1958, pp. 633-676.

217 — Boussel (P.). — Les premiers apothicaires français. — Produits pharmaceutiques, octobre 1947, pp. 470-474.

218 — Brun (R.). — Les hommes et le médicament. Paris, Néret, 1958. In-4°, 87 p.

219 — Buguet (Ch.). — Théorie et pratique des sociétés de pharmaciens. Paris, Sirey, 1936. In-8°, 201 p.

220 — Choay (E.). — La Communauté Economique Européenne et ses perspectives pour la pharmacie. — Produits pharmaceutiques, janvier 1959, pp. 40-48.

221 — Classification et étiquetage des substances dangereuses. — Sécurité et Hygiène du travail, janvier-mars 1952, pp. 3-11.

222 — Droulers (J. H.). — La « Cooper ». Mémoire de stage. Melun, 1958. In-4°, 60 p. Dactylographie.

223 — Enquête des services d'études du Crédit Lyonnais sur les perspectives de l'économie française dans le cadre du Marché Commun : les produits pharmaceutiques. — Revue du Marché Commun, décembre 1958, p. 429.

224 — Evolution du bénéfice brut des officines en 1958. — Pharmacien de France, janvier 1959 (B), p. 49.

225 — Fabre (R.). — Le Pharmacien français. — Revue Hommes et mondes, octobre 1947, pp. 298-310.

226 — Ferré. — Le ravitaillement et les besoins en médicaments des T.O.M. — Produits pharmaceutiques, mars 1948, pp. 135-138.

227 — Franklin (A.). — Dictionnaire historique des Arts, Métiers et Professions exercés dans Paris depuis le XIII<sup>e</sup> siècle. Paris, Welter, 1906. In-4° (Apothicaire-Droguiste).

228 — Gerhardt (O.). — L'industrie pharmaceutique allemande. — Echanges franco-allemands, décembre 1958, pp. 11-14.

229 — Haken (W. von). — Arzneimittel

auf dem Weltmarkt. — *Chemische Industrie*, novembre 1956, pp. 597-600.

230 — Hoffmann-La-Roche. — L'industrie pharmaceutique en Suisse. — *Commerce franco-suisse*, décembre 1956, pp. 355-359.

231 — Holroyd (R.). — L'industrie chimique dans le Royaume-Uni. — *Industrie Chimique*, février 1959, pp. 41-44.

232 — Huguet (R.). — La pharmacie du futur. — *Pharmacien de France*, mars 1959, B, pp. 165-172.

233 — Industrie (L') chimique française, face au Marché Commun. — *Perspectives*, 21 mars 1959, 9 p.

234 — Industrie pharmaceutique dans les pays du Marché Commun. — *Comptoir National d'Escompte de Paris*, Bulletin d'Information IV, n° 15, mai 1959, 31 p.

235 — Industrie (L') pharmaceutique italienne. — *Documents de la vie italienne*, novembre 1957, pp. 1941-1944.

236 — Lacoste (M. L.). — L'importation des produits pharmaceutiques en France. Paris, Kellermann, 1950. In-8°, 146 p.

237 — Lage (Die) der westdeutschen pharmazeutischen Industrie. — *Wirtschaftsdienst*, février 1951, pp. 46-50.

238 — Lallement (J.). — Des établissements de préparation et de vente en gros de produits pharmaceutiques. — *Produits pharmaceutiques*, janvier 1947, pp. 36-40.

239 — Loyer (P. et Y.). — La vente en France des produits pharmaceutiques provenant des pays étrangers. — *Revue du Droit intellectuel (belge)*, mai 1955, pp. 82-91.

240 — Martellièrre (E.). — Des pharmaciens assistants. — *Produits pharmaceutiques*, février 1951, pp. 90-93.

241 — Martellièrre (E.). — Les pharmacies-coopératives. — *Produits pharmaceutiques*, décembre 1950, pp. 539-542.

242 — Martellièrre (E.). — Le statut des laboratoires d'analyses médicales. — *Produits pharmaceutiques*, février 1954, pp. 107-110.

243 — Martinot (P.). — Répartition des pharmacies suivant la population communale.

— *Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens*, avril à novembre 1957.

244 — Mayoly (G.). — Une prime de collaboration à l'entreprise dans une pharmacie. — *Jeune Patron*, décembre 1955, pp. 47-50.

245 — Ministère des Finances et des Affaires Economiques. Direction Générale des Douanes. Statistique mensuelle du commerce extérieur de la France. Paris, Imp. nationale. In-4°, depuis 1900.

246 — Organisation (L') hospitalière en France : la pharmacie. — *Documentation française*, Notes et Etudes, 26 septembre 1957, n° 2,330, pp. 13-30.

247 — Oudin (A.). — Aspect corporatif de l'organisation professionnelle de la pharmacie. — *Droit social*, XIV, pp. 33-40.

248 — Peytel (A.). — L'exploitation des pharmacies par des sociétés. — *Gazette du Palais*, 16-18 février 1949, p. 2.

249 — Rey (F.). — Le commerce extérieur de la France et les débouchés offerts aux produits pharmaceutiques par les marchés d'Orient. — *Bulletin des sciences pharmacologiques*, novembre 1901, 12 p.

250 — Rohner (K.). — Problèmes d'actualités de l'industrie chimique bâloise : CIBA. — *Revue internationale pour l'enseignement commercial*, novembre 1958, pp. 18-29.

251 — Saalman. — Die Schweiz exportiert 65 % ihrer Chemisproduktion. — *Chemische Industrie*, juin 1958, pp. 264-265.

252 — Salaires (Les) déclarés en ... par les officines. — *Statistiques et Etudes Financières*, 1955, n° 93, p. 977 — 1956, n° 107, p. 1212 — 1957, n° 122, p. 183.

253 — Sérusclat (F.). — L'Officine est-elle à l'échelle des exigences économiques et professionnelles ? — *Pharmacien de France*, février 1959 (B), pp. 107-109.

254 — Union des Industries Chimiques. Statistiques des exportations françaises de produits chimiques. Paris, siège. In-4° 60 p. (1 brochure annuelle, de 1948 à 1953).

255 — Weinbach (P.). — Statistiques pharmaceutiques Paris. Chambre Syndicale des Fabricants de Produits Pharmaceutiques, 1953. In-12°, 44 p.

*Vu, le 12 novembre 1959*

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DES LETTRES  
ET SCIENCES HUMAINES  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

André AYMARD

*Vu et permis d'imprimer :*

LE RECTEUR  
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

Jean SARRAILH

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

|                                                        |          |
|--------------------------------------------------------|----------|
| Planche A                                              | Page 45  |
| Digitale pourpre dans les Vosges.                      |          |
| Fermeture automatique des ampoules.                    |          |
| Une pharmacie moderne à Paris.                         |          |
| Planche B                                              | Page 46  |
| Culture de la jusquiame à Etrechy.                     |          |
| Séchoir à Etrechy.                                     |          |
| Atomiseur à Etrechy.                                   |          |
| Planche C                                              | Page 51  |
| Récolte des goémons sur la Côte Bretonne.              |          |
| Pavot à opium.                                         |          |
| Beurre de cacao et coulée des suppositoires.           |          |
| Phénol au cumène, à Roussillon d'Isère.                |          |
| Planche D                                              | Page 52  |
| Unité de fabrication de la pénicilline à Romainville.  |          |
| Planche E                                              | Page 189 |
| Les laboratoires Midy ; hier : Douai ;                 |          |
| aujourd'hui : Paris ;                                  |          |
| demain : Evreux.                                       |          |
| Planche F                                              | Page 190 |
| Centre de Recherches Nicolas Grillet à Vitry-s.-Seine. |          |
| Contrôle à Fontenay-sous-Bois.                         |          |
| Planche G                                              | Page 191 |
| Usines et Laboratoires à Paris ;                       |          |
| Rhône-Poulenc ; Roussel-Uclaf ; Institut Pasteur.      |          |
| Planche H                                              | Page 192 |
| Rhône-Poulenc à Lyon Saint-Fons.                       |          |

# TABLE DES CARTES ET GRAPHIQUES

## Dans le texte

| Première Partie                                           |       | Deuxième partie                          |        |
|-----------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------|--------|
| <i>Chapitre I</i>                                         |       | <i>Chapitre III</i>                      |        |
| Pathologie régionale la de France planche I               |       | Plantes médicinales : commerce extérieur | pl. 9  |
| Propagation de la grippe asiatique en 1957                | pl. 2 | Surfaces cultivées                       | pl. 9  |
| Répartition des décès suivant quelques causes             | pl. 3 | Calendrier de la récolte                 | pl. 9  |
| Evolution des principales maladies infectieuses           | pl. 3 | Alcaloïdes : commerce extérieur          | pl. 10 |
| Régression de la tuberculose                              | pl. 4 | Hétérosides : commerce extérieur         | pl. 10 |
| B.C.G. Importance croissante de la vaccination            | pl. 4 | Quinine                                  | pl. 10 |
|                                                           |       | Morphine                                 | pl. 11 |
|                                                           |       | Cocaïne                                  | pl. 11 |
|                                                           |       | Strychnine                               | pl. 12 |
|                                                           |       | Origine des matières premières           | pl. 12 |
| <i>Chapitre II</i>                                        |       | <i>Chapitre IV</i>                       |        |
| Prix des spécialités : variation de l'indice              | pl. 5 | Sels minéraux                            | pl. 12 |
| Prix des spécialités : évaluation de l'indice (Fourastié) | pl. 5 | <i>Chapitre V</i>                        |        |
| Sécurité Sociale : frais pharmaceutiques par départements | pl. 6 | Sérums et vaccins                        | pl. 13 |
| Evolution des dépenses pharmaceutiques de la Nation       | pl. 7 | Produits biologiques, opothérapie        | pl. 14 |
| Sécurité sociale : évolution des frais pharmaceutiques    | pl. 7 | Vitamines                                | pl. 15 |
| Sécurité sociale : prestations allouées en 1956           | pl. 7 | Antibiotiques :<br>— fabrication         | pl. 16 |
| Cycle pharmaceutique                                      | pl. 8 | — commerce                               | pl. 17 |
| Structures professionnelles                               | pl. 8 | <i>Chapitre VI</i>                       |        |
|                                                           |       | Synthèses complexes                      | pl. 18 |
|                                                           |       | Huiles de paraffine                      | pl. 18 |

|                                               |        |
|-----------------------------------------------|--------|
| Alcool éthylique                              | pl. 19 |
| Acide acétylsalicylique                       | pl. 19 |
| Sulfamides : production et commerce extérieur | pl. 20 |

#### Quatrième partie

##### Chapitre VII

|                                                                  |        |
|------------------------------------------------------------------|--------|
| Evolution de la production mondiale des produits pharmaceutiques | pl. 21 |
| Catégories de laboratoires en 1956                               | pl. 21 |
| Laboratoires en 1900                                             | pl. 22 |
| Chiffres d'affaires de l'industrie pharmaceutique                | pl. 23 |
| Valeurs cotées en bourse                                         | pl. 23 |

##### Chapitre VIII

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| Energie consommée                  | pl. 24 |
| Eau consommation                   | pl. 24 |
| Effectifs Uclaf                    | pl. 25 |
| Emploi                             | pl. 25 |
| Salariés                           | pl. 25 |
| Cycle des fabrications             | pl. 26 |
| Matériel de fabrication            | pl. 27 |
| Accessoires                        | pl. 27 |
| Conditionnement : verre-plastiques | pl. 28 |

##### Chapitre IX

|                   |        |
|-------------------|--------|
| Laboratoires Midy | pl. 29 |
| Pastillerie Valda | pl. 30 |
| Roussel-Uclaf     | pl. 31 |
| Rhône-Poulenc     | pl. 31 |

##### Chapitre X

|                            |        |
|----------------------------|--------|
| Concentration géographique | pl. 32 |
| Décentralisation           | pl. 32 |

##### Chapitre XI

|                           |        |
|---------------------------|--------|
| Répartition               | pl. 33 |
| Pharmaciens et population | pl. 33 |
| Densité des officines     | pl. 34 |
| Les officines à Paris     | pl. 35 |
| Milieu argonnais          | pl. 35 |

##### Chapitre XII

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| Volume du commerce extérieur   | pl. 37 |
| Indice des exportations        | pl. 37 |
| Marché mondial des médicaments | pl. 37 |
| Commerce extérieur zone franc  | pl. 38 |
| Commerce extérieur étranger    | pl. 38 |
| Commerce extérieur Europe      | pl. 39 |
| Marché commun                  | pl. 39 |
| Déplacement des exportations   | pl. 40 |

#### Hors texte

|                            |
|----------------------------|
| Les plantes médicinales    |
| Les produits de base       |
| Les laboratoires en France |

|                                   |
|-----------------------------------|
| Les laboratoires parisiens        |
| Répartition des officines en 1957 |

## TABLE DES MATIÈRES

|                         |         |                         |           |                       |         |
|-------------------------|---------|-------------------------|-----------|-----------------------|---------|
| A                       |         | C                       |           | Dun-sur-Auron         | 65      |
| Acétates                | 103     | Calcium                 | 85        | E                     |         |
| Acide acétique          | 104     | Camomille               | 56        | Eaux                  | 149     |
| Acide acétylsalicylique | 110     | Canada                  | 233       | — minérales           | 85      |
| Aconit                  | 61      | Carpentras              | 56        | Emploi                |         |
| Adrénaline              | 91      | Centres                 |           | — laboratoires        | 151     |
| Afrique du Nord         | 230     | — de recherches         | 132       | — officines           | 214     |
| Agglomération           |         | Chemillé                | 64        | Energie               | 149     |
| — lyonnaise             | 178     | Chemins de fer          |           | Etats-Unis            | 226-233 |
| — parisienne            | 174-256 | — transports par...     | 200       | Etranger              |         |
| Air                     |         | Chiffres d'Affaires     |           | — commerce avec l'... | 233     |
| — transports par...     | 200     | — commerce              | 210       | Etrechy               | 64      |
| Alcaloïdes              | 54      | — industrie             | 127       | Exportations          | 229     |
| Alcool éthylique        | 103     | Chine                   | 73        | Extraits              | 76      |
| Alginates               | 82      | Choay                   | 183       |                       |         |
| Allemagne               | 235     | Cocaïne                 | 74        | F                     |         |
| Aménagem. du Territoire | 180     | Codéine                 | 74        | Fabrications          |         |
| Ampoules                | 141     | Commerce Extérieur      | 223       | — cycle des...        | 137     |
| Analyses médicales      | 214     | Concentration           | 126       | Façonniers            | 147     |
| Antibiotiques           | 97      | — géographique          | 173       | Finances              |         |
| Argentine               | 233     | Conditionnement         | 140       | — des entreprises     | 127-210 |
| Argonne                 | 215     | Contrôle                | 37        | Foie                  |         |
| Arnica                  | 59      | — dans les laboratoires | 138       | — de poissons         | 94      |
| Arsenic                 | 84      | Cooper                  | 204       | Fontenay-sous-Bois    | 165     |
| Aspirine                | 110     | Cortisone               | 91        |                       |         |
| Assurances sociales     | 31      | Coût                    |           | G                     |         |
| — agricoles             | 31      | — des médicaments       | 29        | Glandes               | 91      |
| Atomisat                | 76      | Cueillette              |           | Gluconate             |         |
| Atropine                | 61      | — plantes médicinales   | 62        | — de calcium          | 85      |
| Auvergne                | 63-180  | Culture                 |           | Glycérophosphate      |         |
|                         |         | — plantes médicinales   | 63        | — de calcium          | 85      |
| B                       |         |                         |           | Grande-Bretagne       | 226     |
| B.C.G.                  | 21      | D                       |           | Grande Pharmacie      | 213     |
| Belgique                | 236     | Datura                  | 61        | Grossiste             | 198     |
| Belladone               | 61      | Dausse                  | 64-76-164 | Grippe                |         |
| Bismuth                 | 84      | D.D.T.                  | 113       | — asiatique           | 16      |
| Bordeaux                | 180     | Décentralisation        |           | Guinée                | 230     |
| Bouchage                | 142     | — industrielle          | 180       |                       |         |
| Brome                   | 84      | Décès                   |           | H                     |         |
| Bruneau                 | 182     | — cause des...          | 15        | Herboriste            | 214     |
| Budget                  |         | Digitale                | 62        | Hormones              | 91      |
| — des ménages           | 34      | Dijon                   | 180       | Hirudinées            | 88      |
|                         |         | Droguerie               | 126-198   | Homéopathie           | 177-179 |
|                         |         | Dschang                 | 67        |                       |         |

|                            |         |                        |                 |                         |                    |
|----------------------------|---------|------------------------|-----------------|-------------------------|--------------------|
| Huiles de paraffine        | 107     | O                      | Roger Bellon    | 99-180                  |                    |
| Hydrocarbures              | 104     | Oberlin                | 143             | Romainville             | 166                |
| I                          |         | Office Commercial      | 203             | Roques                  | 163                |
|                            |         | Pharmaceutique         |                 | Roussel                 | 98-132-166-178-182 |
| Importations               | 225     | Officines              | 205             | Roussillon d'Isère      | 102                |
| Indonésie                  | 67      | Opium                  | 73              | Route                   |                    |
| Inspection de la pharmacie | 40      | Opothérapie            | 91              | — transports par...     | 200                |
| Institut                   |         | Ordre des pharmaciens  | 41              | S                       |                    |
| — Mérieux                  | 164-179 | Organo-synthèse        | 101             | Saint-Denis             | 177                |
| — de Sérothérapie          |         | Ouabaïne               | 72              | Saint-Fons              | 168-178            |
| — — Hémopoïétique          | 166     | P                      |                 | Saint-Remy-de-Provence  | 65                 |
| — Pasteur                  | 169     | Pansements             | 148             | Sangsue                 | 88                 |
| Insuline                   | 91-228  | Papier                 |                 | Santé Publique          | 5                  |
| Investissements            | 127     | — et carton            | 146             | — organisation          | 40                 |
| Iode                       | 83      | Paris                  | 174             | Sécurité Sociale        | 31                 |
| Italie                     | 235     | Pathologie régionale   | 12              | Seringues               | 148                |
| J                          |         | Pavot                  |                 | Sérums                  | 88                 |
| Jusquiame                  | 61      | — à opium              | 72              | Service de la pharmacie | 40                 |
| L                          |         | Pays-Bas               | 68-235          | Sodium                  | 85                 |
| Labaz                      | 183     | Pénicilline            | 98              | Solvants                | 107                |
| Laboratoires               | 155     | Péthidine              | 55              | Sources d'énergie       | 149                |
| La Plaine-Saint-Denis      | 99-177  | Pharmacie              |                 | Streptomycine           | 99                 |
| Législation pharmaceutique | 37      | — galénique            | 54              | Strophantus             | 72                 |
| Ligatures                  | 182     | — des hôpitaux         | 213             | Strychnine              | 75                 |
| Luxembourg                 | 234     | — mutualiste           | 213             | Sulfamides              | 113                |
| Lyon                       | 178     | Pharmacien d'Officine  |                 | Synthèse organique      | 101                |
| M                          |         | — fabricant            | 156             | T                       |                    |
| Machines                   |         | Pharmacien             |                 | T.A.B.                  | 89                 |
| — à préparer               | 144     | — et population        | 207             | Thermomètres            | 148                |
| — à conditionner           | 140-144 | Phénol                 | 102             | Tilleul                 | 56                 |
| Madagascar                 | 72      | Poudre D.D.T.          | 113             | Toraude                 | 181                |
| Malaria                    | 67      | Préparateur            | 214             | Toxines                 | 88                 |
| Magnésie                   | 85      | Prestations            |                 | Transports              | 199                |
| Marché Commun              |         | — Sécurité sociale     | 31              | Tuberculose             | 21                 |
| — européen                 | 234     | Prix                   |                 | U                       |                    |
| Marché                     |         | — des médicaments      | 29              | Uclaf-Roussel           | 98-166             |
| — des produits             | 195     | Psyllium               | 60              | Union Indienne          | 233                |
| — — pharmaceutiques        | 223     | Publicité              | 197             | V                       |                    |
| Maroc                      | 230     | Pyrèthre insecticide   | 60              | Vaccins                 | 88                 |
| Marseille                  | 200     | Q                      |                 | Valda                   | 163                |
| Matières plastiques        | 145     | Quinine                | 69              | Valenciennes            | 63                 |
| Médicaments                |         | Quinquina              | 67              | Verre                   | 144                |
| — définition               | 49      | R                      |                 | Vertolaye               | 182                |
| Menthe                     | 56      | Réactifs               | 107             | Vitamines               | 93                 |
| Midy                       | 164-183 | Recherches             |                 | Vitry-sur-Seine         | 168                |
| Milly-la-Forêt             | 64      | — centres de...        | 132             | Vomiquier               | 75                 |
| Montbrison                 | 65      | Région                 |                 | Vosges                  | 62                 |
| Morbidité                  | 15      | — lyonnaise            | 178             | Z                       |                    |
| Morphine                   | 73      | — parisienne           | 174-180         | Zone franc              | 230                |
| Mortalité                  | 15      | — de la santé publique | 40              |                         |                    |
| N                          |         | Répartiteurs           | 198             |                         |                    |
| Neuville-sur-Saône         | 166     | Rhône-Poulenc          | 102-132-167-178 |                         |                    |
| Nice                       | 180     | Roche                  | 150-165         |                         |                    |

Il a été tiré de cet ouvrage  
deux cent cinquante  
exemplaires numérotés

N° .....

---



